

10/018688

PCT/JP00/04358

21.08.00

JP00/4358

日本国特許庁

PATENT OFFICE  
JAPANESE GOVERNMENT

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出願年月日

Date of Application:

1999年 7月 2日

出願番号

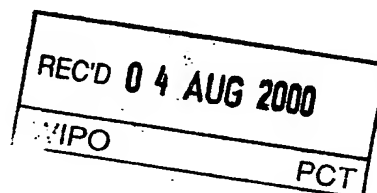
Application Number:

平成11年特許願第188484号

出願人

Applicant(s):

エーザイ株式会社



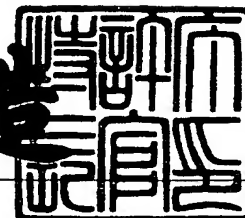
PRIORITY  
DOCUMENT

SUBMITTED OR TRANSMITTED IN  
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)

2000年 8月18日

特許庁長官  
Commissioner,  
Patent Office

及川耕造



出証番号 出証特2000-3065424

【書類名】 特許願  
 【整理番号】 EP99YM0004  
 【提出日】 平成11年 7月 2日  
 【あて先】 特許庁長官殿  
 【国際特許分類】 C07D473/00  
 A61K31/52

【発明者】

【住所又は居所】 茨城県牛久市柏田 3 - 6 9 - 2 1

【氏名】 浅野 修

【発明者】

【住所又は居所】 茨城県つくば市梅園 2 - 1 6 - 1 ルンビーニ梅園 6 0  
 3

【氏名】 原田 均

【発明者】

【住所又は居所】 茨城県つくば市稻荷前 9 - 7 つくばね第 2 寮 4 0 7

【氏名】 吉川 誠二

【発明者】

【住所又は居所】 茨城県つくば市天久保 2 - 2 3 - 5 メゾン学園 1 0 5

【氏名】 渡辺 信久

【発明者】

【住所又は居所】 茨城県つくば市東 2 - 2 - 1 シャトー東 2 0 1

【氏名】 井上 敬

【発明者】

【住所又は居所】 茨城県取手市井野台 1 - 1 4 - 1 - 5 0 3

【氏名】 堀添 達央

【発明者】

【住所又は居所】 茨城県土浦市大手町 1 6 - 2 6

【氏名】 安田 信之

【発明者】

【住所又は居所】 茨城県つくば市稲荷前 9 - 7 つくばね第 2 寮 4 1 0

【氏名】 長田 香弥

【発明者】

【住所又は居所】 茨城県つくば市稲荷前 9 - 7 つくばね第 2 寮 5 0 6

【氏名】 南 裕恵

【発明者】

【住所又は居所】 茨城県つくば市金田 1 8 0 3 - 1

【氏名】 永岡 淳作

【発明者】

【住所又は居所】 茨城県つくば市東光台 1 - 6 - 8

【氏名】 村上 学

【発明者】

【住所又は居所】 茨城県土浦市中高津 2 - 1 0 - 2 6

【氏名】 小林 精一

【発明者】

【住所又は居所】 茨城県つくば市二の宮 2 - 5 - 1 6

【氏名】 田中 勲

【発明者】

【住所又は居所】 茨城県土浦市木田余東台 2 - 1 6 - 1 9

【氏名】 川田 力

【特許出願人】

【識別番号】 000000217

【住所又は居所】 東京都文京区小石川 4 丁目 6 番 1 0 号

【氏名又は名称】 エーザイ株式会社

【代表者】 内藤 晴夫

【手数料の表示】

【予納台帳番号】 004983

【納付金額】 21,000円

【提出物件の目録】

【物件名】	明細書	1
【物件名】	要約書	1
【プルーフの要否】	要	

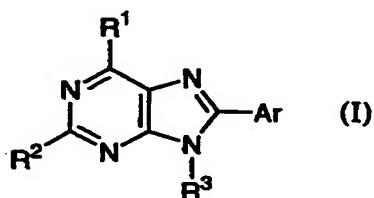
【書類名】明細書

【発明の名称】8-アリール置換プリン化合物および糖尿病治療剤

【特許請求の範囲】

【請求項 1】一般式 (I)

【化 1】



〔式中、 $R^1$ は式 $-NR^4R^5$ （式中、 $R^4$ および $R^5$ は同一または相異なって水素原子、C1～C8アルキル基、C3～C8シクロアルキル基を意味する。または結合している窒素原子と一緒に形成されるC2～C5の飽和の環状アミノ基を意味する。この環は該窒素原子以外に酸素原子、硫黄原子または窒素原子を含んでもよく、ハロゲン原子で置換されていてもよいC1～C4アルキル基で置換されていてもよい。）を意味する。

$R^2$ は水素原子、ハロゲン原子、式 $-NR^6R^7$ （式中、 $R^6$ および $R^7$ は同一または相異なって水素原子、C2～C5アシル基、C1～C8アルキル基、C3～C8シクロアルキル基を意味する。または $R^6$ および $R^7$ は結合している窒素原子と一緒に形成されるC2～C5の飽和の環状アミノ基を意味する。この環は該窒素原子以外に酸素原子、硫黄原子または窒素原子を含んでもよく、ハロゲン原子で置換されていてもよいC1～C4アルキル基で置換されていてもよい。）、ハロゲン原子、水酸基、C1～C4アルキル基またはC3～C6シクロアルキル基で置換されていてもよいC2～C8アルキニル基、ハロゲン原子、水酸基またはC1～C4アルキル基で置換されていてもよいC3～C8アルケニル基、ハロゲン原子、水酸基またはC1～C4アルキル基で置換されていてもよいC1～C8アルキル基、またはハロゲン原子、水酸基またはC1～C4アルキル基で置換されていてもよいC1～C8アルコキシ基を意味し、

$R^3$ はハロゲン原子、水酸基またはC1～C4アルキル基で置換されていてもよいC3～C8アルキニル基、ハロゲン原子、水酸基またはC1～C4アルキル基で置換されていてもよいC3～C8アルケニル基、ハロゲン原子、水酸基またはC1～C4アルキル基で置換されていてもよいC1～C8アルキル基、置換基を有していてもよいヘテロアリール基、ハロゲン原子またはC1～C6アルキル基で置換されていてもよく、窒素原子がハロゲン原子、水酸基または保護基を有していてもよいカルボキシル基で置換されていてもよいC1～C6アルキル基、置換基を有していてもよいC3～C6シクロアルキル-C1～C4アルキル基、または置換基を有していてもよいC3～C6シクロアルキル基で置換されていてもよい1,2-ジヒドロ-2-オキソピリジル基、ハロゲン原子またはC1～C6アルキル基で置換されていてもよく窒素原子がハロゲン原子、水酸基または保護基を有していてもよいカルボキシル基で置換されていてもよいC1～C6アルキル基、置換基を有していてもよいC3～C6シクロアルキル-C1～C4アルキル基、またはC3～C6シクロアルキル基で置換されているジヒドロオキソピリミジル基、またはハロゲン原子またはC1～C6アルキル基で置換されていてもよく窒素原子がハロゲン原子、水酸基または保護基を有していてもよいカルボキシル基で置換されていてもよいC1～C6アルキル基、置換基を有していてもよいC3～C6シクロアルキル-C1～C4アルキル基、またはC3～C6シクロアルキル基で置換されているジヒドロオキソまたはテトラヒドロジオキソピラジニル基を意味し、

Arは置換基を有していてもよいアリール基、置換基を有していてもよいヘテロアリール基、ハロゲン原子またはC1～C6アルキル基で置換されていてもよく窒素原子がC1～C6アルキル基またはC3～C6シクロアルキル基で置換されているオキソピリジル基、またはハロゲン原子またはC1～C6アルキル基で置換されていてもよく窒素原子がC1～C6アルキル基またはC3～C6シクロアルキル基で置換されているオキソピリミジル基を意味する。]

で表されるプリン化合物または薬理学的に許容される塩あるいはそれらの水和物

【請求項2】  $R^2$ が水素原子である請求項1に記載のプリン化合物または薬理

学的に許容される塩あるいはそれらの水和物。

【請求項3】 $R^3$ が置換基を有していてもよいヘテロアリール基、ハロゲン原子またはC1～C6アルキル基で置換されていてもよく、窒素原子がハロゲン原子、水酸基または保護基を有していてもよいカルボキシル基で置換されていてもよいC1～C6アルキル基、置換基を有していてもよいC3～C6シクロアルキル-C1～C4アルキル基、または置換基を有していてもよいC3～C6シクロアルキル基で置換されていてもよい1,2-ジヒドロ-2-オキソピリジル基、ハロゲン原子またはC1～C6アルキル基で置換されていてもよく窒素原子がハロゲン原子、水酸基または保護基を有していてもよいカルボキシル基で置換されていてもよいC1～C6アルキル基、置換基を有していてもよいC3～C6シクロアルキル-C1～C4アルキル基、またはC3～C6シクロアルキル基で置換されているジヒドロオキソピリミジル基、またはハロゲン原子またはC1～C6アルキル基で置換されていてもよく窒素原子がハロゲン原子、水酸基または保護基を有していてもよいカルボキシル基で置換されていてもよいC1～C6アルキル基、置換基を有していてもよいC3～C6シクロアルキル-C1～C4アルキル基、またはC3～C6シクロアルキル基で置換されているジヒドロオキソまたはテトラヒドロジオキソピラジニル基である請求項1または2に記載のプリン化合物または薬理学的に許容される塩あるいはそれらの水和物。

【請求項4】 $R^3$ が置換基を有していてもよいピリジル基、置換基を有していてもよいピリミジル基、ハロゲン原子またはC1～C6アルキル基で置換されていてもよく、窒素原子がハロゲン原子、水酸基または保護基を有していてもよいカルボキシル基で置換されていてもよいC1～C6アルキル基、置換基を有していてもよいC3～C6シクロアルキル-C1～C4アルキル基、または置換基を有していてもよいC3～C6シクロアルキル基で置換されていてもよい1,2-ジヒドロ-2-オキソピリジル基、またはハロゲン原子またはC1～C6アルキル基で置換されていてもよく窒素原子がハロゲン原子、水酸基または保護基を有していてもよいカルボキシル基で置換されていてもよいC1～C6アルキル基、置換基を有していてもよいC3～C6シクロアルキル-C1～C4アルキル基、またはC3～C6シクロアルキル基で置換されているジヒドロオキソピリミジル基であ

る請求項 1～3 に記載のプリン化合物または薬理学的に許容される塩あるいはそれらの水和物。

【請求項 5】 Ar が置換基を有していてもよいアリール基である請求項 1～4 のいずれか一項に記載のプリン誘導体または薬理学的に許容される塩あるいはそれらの水和物。

【請求項 6】 Ar がハロゲン原子で置換されているフェニル基である請求項 1～5 のいずれか一項に記載のプリン化合物または薬理学的に許容される塩あるいはそれらの水和物。

【請求項 7】  $R^1$  が式  $-NR^4R^5$  (式中、 $R^4$  および  $R^5$  は同一または相異なって水素原子、C 1～C 8 アルキル基、C 3～C 8 シクロアルキル基を意味する。または結合している窒素原子と一緒に形成される C 3～C 5 の飽和の環状アミノ基である請求項 1～6 のいずれか一項に記載のプリン化合物または薬理学的に許容される塩あるいはそれらの水和物。

【請求項 8】  $R^1$  がアミノ基である請求項 1～7 のいずれか一項に記載のプリン化合物または薬理学的に許容される塩あるいはそれらの水和物。

【請求項 9】  $R^1$  がアミノ基で、 $R^2$  が水素原子で、 $R^3$  が水酸基または C 1～C 6 のアルキル基で置換されていてもよいピリジル基、またはハロゲン原子または C 1～C 6 アルキル基で置換されていてもよく、窒素原子がハロゲン原子、水酸基または保護基を有していてもよいカルボキシル基で置換されていてもよい C 1～C 6 アルキル基、置換基を有していてもよい C 3～C 6 シクロアルキル-C 1～C 4 アルキル基、または置換基を有していてもよい C 3～C 6 シクロアルキル基で置換されていてもよい 1,2-ジヒドロ-2-オキソピリジル基である請求項 1～8 のいずれか一項に記載のプリン化合物または薬理学的に許容される塩あるいはそれらの水和物。

【請求項 10】  $R^1$  がアミノ基で、 $R^2$  が水素原子で、 $R^3$  は窒素原子がハロゲン原子で置換されていてもよい C 1～C 6 アルキル基で置換されていてもよい 1,2-ジヒドロ-2-オキソピリジル基である請求項 1～9 のいずれか一項に記載のプリン化合物または薬理学的に許容される塩あるいはそれらの水和物。

【請求項 11】  $R^1$  がアミノ基で、 $R^2$  が水酸基と C 4～C 6 シクロアルキル基



で置換されているC 2 アルキニル基で、R<sup>3</sup>がC 3 アルケニル基で、Arがハロゲン原子で置換されているフェニル基である請求項 1 ～ 8 のいずれか一項に記載のプリン化合物または薬理学的に許容される塩あるいはそれらの水和物。

【請求項 1 2】以下の群から選ばれる請求項 1 に記載のプリン化合物または薬理学的に許容される塩あるいはそれらの水和物。

- 1) 5-[6-アミノ-8-(3-フルオロフェニル)-9H-9-プリニル]-1-メチル-1,2-ジヒドロ-2-ピリジノン
- 2) 1-{2-[6-アミノ-8-(3-フルオロフェニル)-9-(2-プロペニル)-9H-2-プリニル]-1-エチニル}-1-シクロブタノール

【請求項 1 3】請求項 1 ～ 1 2 のいずれか 1 項に記載のプリン化合物またはその薬理学的に許容される塩あるいはそれらの水和物を有効成分とする糖尿病の予防・治療剤。

【請求項 1 4】請求項 1 ～ 1 2 のいずれか 1 項に記載のプリン化合物またはその薬理学的に許容される塩あるいはそれらの水和物を有効成分とする糖尿病性合併症の予防・治療剤。

【請求項 1 5】請求項 1 ～ 1 2 のいずれか 1 項に記載のプリン化合物またはその薬理学的に許容される塩あるいはそれらの水和物が有効な疾病の予防・治療剤。

【請求項 1 6】請求項 1 ～ 1 2 のいずれか 1 項に記載のプリン化合物またはその薬理学的に許容される塩あるいはそれらの水和物を有効成分とする糖尿病性網膜症の予防・治療剤。

【請求項 1 7】請求項 1 ～ 1 2 のいずれか 1 項に記載のプリン化合物またはその薬理学的に許容される塩あるいはそれらの水和物からなるアデノシンA2受容体拮抗剤。

【請求項 1 8】請求項 1 ～ 1 2 のいずれか 1 項に記載のプリン化合物またはその薬理学的に許容される塩あるいはそれらの水和物と薬理学的に許容される担体からなる医薬組成物。

【0 0 0 0】

【発明の詳細な説明】

## 【0001】

## 【発明の属する技術分野】

本発明は、糖産生阻害作用と末梢での糖利用促進作用に基づく血糖降下作用・耐糖能改善作用を有する新規なプリン化合物、およびその糖尿病ならびに糖尿病合併症の予防・治療剤に関する。更に詳しくはアデノシンA2受容体アンタゴニストである新規なプリン化合物、およびアデノシンA2受容体アンタゴニスト作用に基づく糖尿病ならびに糖尿病合併症の予防・治療剤に関する。

## 【0002】

## 【従来技術】

糖尿病の治療剤としては種々のピグアナイド系化合物およびスルホニルウレア系化合物が用いられてきた。しかしながら、ピグアナイド系化合物は乳酸アシドーシスを引き起こすため使用が限定されており、またスルホニルウレア系化合物は強力な血糖降下作用のため、しばしば重篤な低血糖を引き起こすので使用上の注意を要する。

## 【0003】

糖尿病には眼、腎、神経系、心血管系、皮膚などに、種々の合併症が認められ、頻度が高く、糖尿病に特異的な合併症は網膜症、腎症、ニューロパシーである。一般に合併症は正常に近い血糖コントロールを達成することにより減少すると考えられている（最新医学大辞典、1988年医歯薬出版）。糖尿病性網膜症（特に増殖網膜症）においては血管新生がその成因の中心をなしているが、アデノシンA2受容体の活性化が網膜の低酸素による血管新生を促進する（Takagi, H. et al., Invest. Ophthalmol. Vis. Sci, 37巻, 1311-1321 and 2165-2176, 1996）。

## 【0004】

アデノシンは生体に広く存在するヌクレオシドで、心臓血管系、中枢神経系、呼吸器系、腎、免疫系等に対して生理的作用を有している。アデノシンの作用はG蛋白質が関与する少なくとも4つの受容体、A1、A2a、A2bおよびA3を介して発揮される（Fredholm, B.B. et al., (1994年), Pharmacol. Rev., 46巻, 143-156頁）。1979年にアデノシン受容体はまず薬理作用とアデニレートシクラーゼ関与に基づいてA1およびA2に分類された（Van Calcar, D. et al., (1979年), J. Ne

urochem., 33巻, 999-1003頁)。さらに、A2受容体はアデノシンおよびアデノシンA2アゴニストであるNECAとCGS-21680に対する親和性が高いか低いかに基づいてA2aおよびA2bのサブタイプに分類された (Burns, R.F. et al., (1986年), Mol. Pharmacol., 29巻, 331-346頁; Wan, W. et al., (1990年), J. Neurochem., 55巻, 1763-1771頁)。これらの受容体の生理的、病理的意義は中枢神経系、循環器系等では徐々にではあるが明らかにされてきている。

#### 【0005】

糖代謝に関しては以下のような報告がある。骨格筋標本を用いた実験で、アデノシンはA1受容体へのアゴニスト作用によりインスリン感受性を低下させて糖の取り込みを抑制し、A1受容体アンタゴニストはインスリン感受性を上昇させる [Challis, R.A., Biochem. J., (1984年), 221巻, 915-917頁; Challis, R.A., Eur. J. Pharmacol., (1992年), 226巻, 121-128頁]。脂肪細胞においてはアデノシンはA1受容体を介してインスリンの感受性を高めて糖の取り込みを促進する [Vannucci, S.J., (1992年), 288巻, 325-330頁]。また、W095/18128およびW098/03507にはA1受容体アンタゴニストの糖尿病治療剤が開示されおり、A1受容体に関する報告は多い。一方、アデノシンA2受容体に関しては、W09701551にA2a受容体アンタゴニストの糖尿病治療剤を示唆する簡単な記載はあるが、その根拠は全く示されていない。TIPS., (1993), 14巻, 360-366頁に肝細胞での糖新生促進にアデノシンA2受容体の関与が示唆されているが具体的記載は全くない。またこれらとは対照的に、W09801459はA2受容体アゴニストの糖尿病治療剤について記載しているが、アデノシンA2受容体アンタゴニストについては全く記載が無い。このように糖尿病の治療剤としてのアデノシンA2受容体アンタゴニストの位置付けは混沌としている。

#### 【0006】

##### 【発明が解決しようとする課題】

本発明は、使用上いろいろ制限のある従来のピグアナイド系化合物およびスルホニルウレア系糖尿病治療剤とは異なる新しい作用機序に基づく糖尿病および糖尿病合併症の予防・治療剤を提供することを課題とする。

#### 【0007】

## 【課題解決のための手段】

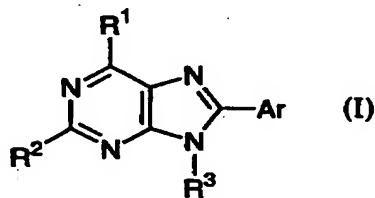
本発明者等は種々検討を重ねた結果、アデノシン受容体のアンタゴニストが新しいタイプの、糖尿病の予防・治療剤となりうることを見出した。即ち、自然発症糖尿病マウスの高血糖はアデノシン受容体アンタゴニストで改善された。この作用は内因性アデノシンにより促進された肝臓からの糖原分解反応および糖新生作用が拮抗剤により阻害された結果と推察された。この知見を基に、糖尿病の予防・治療剤として優れた血糖降下作用および耐糖能改善作用を有する化合物の探索を重ね、下記一般式 (I) で示される新規プリン誘導体を見出した。更にその作用機序を詳細に検討の結果、アデノシン受容体アンタゴニスト作用の中でもアデノシンA2受容体アンタゴニスト作用が血糖降下および耐糖能改善作用を示す本質であることを見出し、アデノシンA2受容体アンタゴニストを新しいタイプの糖尿病および糖尿病合併症の予防・治療剤として本発明を完成させた。

## 【0008】

本発明に関する新規なプリン化合物は下記一般式 (I) で示される。

## 【0009】

## 【化2】



## 【0010】

[式中、 $R^1$ は式 $-NR^4R^5$  (式中、 $R^4$ および $R^5$ は同一または相異なって水素原子、C1～C8アルキル基、C3～C8シクロアルキル基を意味する。または結合している窒素原子と一緒に形成されるC2～C5の飽和の環状アミノ基を意味する。この環は該窒素原子以外に酸素原子、硫黄原子または窒素原子を含んでいてもよく、ハロゲン原子で置換されていてもよいC1～C4アルキル基で置換されていてもよい。)を意味する。

## 【0011】

$R^2$ は水素原子、ハロゲン原子、式 $-NR^6R^7$ （式中、 $R^6$ および $R^7$ は同一または相異なって水素原子、C 2～C 5アシル基、C 1～C 8アルキル基、C 3～C 8シクロアルキル基を意味する。または $R^6$ および $R^7$ は結合している窒素原子と一緒になって形成されるC 2～C 5の飽和の環状アミノ基を意味する。この環は該窒素原子以外に酸素原子、硫黄原子または窒素原子を含んでいてもよく、ハロゲン原子で置換されていてもよいC 1～C 4アルキル基で置換されていてもよい。）、ハロゲン原子、水酸基、C 1～C 4アルキル基またはC 3～C 6シクロアルキル基で置換されていてもよいC 2～C 8アルキニル基、ハロゲン原子、水酸基またはC 1～C 4アルキル基で置換されていてもよいC 3～C 8アルケニル基、ハロゲン原子、水酸基またはC 1～C 4アルキル基で置換されていてもよいC 1～C 8アルキル基、またはハロゲン原子、水酸基またはC 1～C 4アルキル基で置換されていてもよいC 1～C 8アルコキシ基を意味し、

$R^3$ はハロゲン原子、水酸基またはC 1～C 4アルキル基で置換されていてもよいC 3～C 8アルキニル基、ハロゲン原子、水酸基またはC 1～C 4アルキル基で置換されていてもよいC 3～C 8アルケニル基、ハロゲン原子、水酸基またはC 1～C 4アルキル基で置換されていてもよいC 1～C 8アルキル基、置換基を有していてもよいヘテロアリール基、ハロゲン原子またはC 1～C 6アルキル基で置換されていてもよく、窒素原子がハロゲン原子、水酸基または保護基を有していてもよいカルボキシ基で置換されていてもよいC 1～C 6アルキル基、置換基を有していてもよいC 3～C 6シクロアルキル-C 1～C 4アルキル基、または置換基を有していてもよいC 3～C 6シクロアルキル基で置換されていてもよい1,2-ジヒドロ-2-オキソピリジル基、ハロゲン原子またはC 1～C 6アルキル基で置換されていてもよく窒素原子がハロゲン原子、水酸基または保護基を有していてもよいカルボキシ基で置換されていてもよいC 1～C 6アルキル基、置換基を有していてもよいC 3～C 6シクロアルキル-C 1～C 4アルキル基、またはC 3～C 6シクロアルキル基で置換されているジヒドロオキソピリミジル基、またはハロゲン原子またはC 1～C 6アルキル基で置換されていてもよく窒素原子がハロゲン原子、水酸基または保護基を有していてもよいカルボキシ基で置換されていてもよいC 1～C 6アルキル基、置換基を有していてもよいC 3

～C6シクロアルキル-C1～C4アルキル基、またはC3～C6シクロアルキル基で置換されているジヒドロオキソまたはテトラヒドロジオキソピラジニル基を意味し、

Arは置換基を有していてもよいアリール基、置換基を有していてもよいヘテロアリール基、ハロゲン原子またはC1～C6アルキル基で置換されていてもよく窒素原子がC1～C6アルキル基またはC3～C6シクロアルキル基で置換されているオキソピリジル基、またはハロゲン原子またはC1～C6アルキル基で置換されていてもよく窒素原子がC1～C6アルキル基またはC3～C6シクロアルキル基で置換されているオキソピリミジル基を意味する。]

で表されるプリン化合物または薬理学的に許容される塩あるいはそれらの水和物。

## 【0012】

### 【発明実施の形態】

一般式(I)において、 $R^3$ およびArの定義に見られる置換基を有していてもよいアリール基、置換基を有していてもよいヘテロアリール基などにおける「置換基を有していてもよい」とは、各基が例えば、水酸基；チオール基；ニトロ基；シアノ基；フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子などのハロゲン原子；メチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピルなどの低級アルキル基；メトキシ、エトキシ、*n*-プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ基などの低級アルコキシ基；フルオロメチル基、ジフルオロメチル基、トリフルオロメチル基、2,2,2-トリフルオロエチル基などのハロゲン化アルキル基；メチルチオ基、エチルチオ基、イソプロピルチオ基などのアルキルチオ基；アセチル基、プロピオニル基、ベンゾイル基などのアシル基；ヒドロキシメチル基、ヒドロキシエチル基、ヒドロキシプロピル基などのヒドロキシアルキル基；アミノ基；メチルアミノ基、エチルアミノ基、イソプロピルアミノ基などのモノアルキルアミノ基、ジメチルアミノ基、ジエチルアミノ基などのジアルキルアミノ基；アジリジニル基、アゼチジニル基、ピロリジニル基、ピペリジニル基、パーヒドロアゼピニル基、ピペラジニル基などの環状アミノ基；カルボキシル基；メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、プロピルカルボニル基などのアルコキシカルボニル基；カル

バモイル基；メチルカルバモイル基、ジメチルカルバモイル基などのアルキルカルバモイル基；アセチルアミノ基、ベンゾイルアミノ基などのアシルアミノ基；無置換またはC1～C4のアルキル基で置換されたスルファモイル基、メチルスルホニル基、エチルスルホニル基などのアルキルスルホニル基；ベンゼンスルホニル基、p-トルエンスルホニル基などの無置換または置換アリールスルホニル基；フェニル基、トリル基、アニソリル基などの無置換または置換アリール基；ピロール基、ピラゾリル基、イミダゾリル基、トリアゾリル基、テトラゾリル基、チアゾリル基、ピリジル基、ピリミジル基、ピラジニル基などの無置換または置換ヘテロアリール基；カルボキシアルキル基；メトキシカルボニルメチル基、エトキシカルボニルメチル基、メトキシカルボニルエチル基などのアルキルオキシカルボニルアルキル基；カルボキシメトキシ基などのカルボキシアルコキシ基；ベンジル基、4-クロロベンジル基などのアリールアルキル基；ピリジルメチル基、ピリジリエチル基などのヘテロアリールアルキル基；メチレンジオキシ基、エチレンジオキシ基などのアルキレンジオキシ基などから選ばれる基で置換されていてもよいことを意味する。

## 【0013】

$R^1$ 、 $R^2$ および $R^3$ の定義におけるハロゲン原子とは、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子を意味する。

## 【0014】

$R^1$ 、 $R^2$ および $R^3$ の定義に見られるC1～C4、C1～C6またはC1～C8アルキル基とは、炭素数1-4、1-6または1-8の直鎖あるいは分岐状のアルキル基を意味する。例を挙げれば、メチル基、エチル基、n-プロピル基、イソプロピル基、n-ブチル基、イソブチル基、sec-ブチル基、tert-ブチル基、n-ペンチル基、1,2-ジメチルプロピル基、1,1-ジメチルプロピル基、2,2-ジメチルプロピル基、2-エチルプロピル基、n-ヘキシル基、1,2-ジメチルブチル基、2,3-ジメチルブチル基、1,3-ジメチルブチル基、1-エチル-2-メチルプロピル基、1-メチル-2-エチルプロピル基、n-ヘプチル基、1,1-ジメチルペンチル基、2-エチルペンチル基、1-メチル-2-エチルブチル基、n-オクチル基、1,1-ジメチルヘキシル基、2-エチルヘキシル基、1-メチル-2-エチルペンチル基等をあげることができ

る。

【0015】

$R^1$ 、 $R^2$ および $R^3$ の定義にみられるシクロアルキル基とは、シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、シクロヘプチル基又はシクロオクチル基などの炭素数3-8のシクロアルキル基を意味する。

【0016】

$R^3$ の定義にみられるC3~C6シクロアルキル-C1~C4アルキル基とは、上に述べたC1~C4アルキル基にシクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基などの炭素数3-6のシクロアルキル基が結合している基を意味する。

【0017】

$R^2$ および $R^3$ の定義にみられる低級アルケニル基とは炭素数3-6の直鎖あるいは分岐状のアルケニル基、例えば1-プロペニル基、2-プロペニル基、イソプロペニル基、2-メチル-1-プロペニル基、3-メチル-1-プロペニル基、2-メチル-2-プロペニル基、3-メチル-2-プロペニル基、1-ブテニル基、2-ブテニル基、3-ブテニル基などを意味する。

【0018】

$R^2$ の定義にみられるアシル基とは、例えばアセチル基、プロピオニル基、ブチリル基、バレリル基、イソバレリル基、ピバロイル基などの脂肪族飽和モノカルボン酸から誘導される基、アクリロイル基、プロピオロイル基、メタクリロイル基、クロトノイル基、イソクロトノイル基などの脂肪族不飽和カルボン酸から誘導される基、ベンゾイル基、ナフトイル基、トルオイル基、ヒドロアトロポイル基、アトロポイル基、シンナモイル基などの炭素環式カルボン酸から誘導される基、フロイル基、テノイル基、ニコチノイル基、イソニコチノイル基などの複素環式カルボン酸から誘導される基、グリコロイル基、ラクトイル基、グリセロイル基、トロポイル基、ベンジロイル基、サリチロイル基、アニソイル基、パニコイル基、ピペロニロイル基、ガロイル基等のヒドロキシカルボン酸若しくはアルコキシカルボン酸から誘導される基又は各種アミノ酸から誘導される基などを意味する。



## 【0019】

$R^3$ およびArの定義にみられる置換基を有していてもよいアリール基におけるアリール基とは、フェニル基、1-ナフチル基、2-ナフチル基やアントラセニル基等を意味する。

## 【0020】

$R^3$ およびArの定義にみられる置換基を有していてもよいヘテロアリール基とは硫黄原子、酸素原子または窒素原子からなる群から選ばれた少なくとも1種が1~4個含まれている単環または縮合環から誘導される基を意味する。例えば、ピロリル基、チェニル基、フリル基、チアゾリル基、オキサゾリル基、イソチアゾリル基、イソキサゾリル基、イミダゾリル基、ピラゾリル基、チアジアゾリル基、オキサジアゾリル基、トリアゾリル基、テトラゾリル基、ピリジル基、ピリダジニル基、ピリミジニル基、ピラジニル基、インドリル基、イソインドリル基、ベンゾチェニル基、ベンゾフラニル基、イソベンゾフラニル基、ベンツイミダゾリル基、インダゾリル基、ベンソトリアゾリル基、ベンソチアゾリル基、ベンゾオキサゾリル基、キノリル基、イソキノリル基、シンノリニル基、フタラジル基、キノキサリル基、ナフチリジニル基、キナゾリニル基、イミダゾピリジニル基等を意味する。

## 【0021】

なお、上記ヘテロアリール基のうち窒素原子を含有するヘテロアリール基において、窒素原子に隣接する炭素原子上に水酸基が結合している場合は、その互変異性体である-NH-オキシ体をも意味する。

## 【0022】

$R^3$ の定義にみられる保護基を有していてもよいカルボキシル基において、保護基とは、例えば、メチル基、エチル基、tert-ブチル基等の低級アルキル基やp-メトキシベンジル、p-ニトロベンジル、3,4-ジメトキシベンジル、ジフェニルメチル、トリチル、フェネチル等の置換基を有していてもよいフェニル基で置換された低級アルキル基、2,2,2-トリクロロエチル、2-ヨードエチルなどのハロゲン化低級アルキル基、ピバロイルオキシメチル、アセトキシメチル、プロピオニルオキシメチル、ブチリルオキシメチル、バレリルオキシメチル、1-アセトキシエ

チル、2-アセトキシエチル、1-ピバロイルオキシエチル、2-ピバロイルオキシエチルなどの低級アルカノイルオキシ低級アルキル基、パルミトイルオキシエチル、ヘプタデカノイルオキシメチル、1-パルミトイルオキシエチルなどの高級アルカノイルオキシ低級アルキル基、メトキシカルボニルオキシメチル、1-ブトキシカルボニルオキシエチル、1-(イソプロポキシカルボニルオキシ)エチル等の低級アルコキシカルボニルオキシ低級アルキル基、カルボキシメチル、2-カルボキシエチルなどのカルボキシ低級アルキル基、3-フタリジル等のヘテロアリアル基、4-グリシルオキシベンゾイルオキシメチルなどの置換基を有していてもよいベンゾイルオキシ低級アルキル基、(5-メチル-2-オキソ-1,3-ジオキサレン-4-イル)メチルなどの(置換ジオキサレン)低級アルキル基、1-シクロヘキシルアセチルオキシエチルなどのシクロアルキル置換低級アルカノイルオキシ低級アルキル基、1-シクロヘキシルオキシカルボニルオキシエチルなどのシクロアルキルオキシカルボニルオキシ低級アルキル基などをあげることができる。更に種々の酸アミドとなっていてよい。要するに生体内で何らかの手段で分解されて、カルボン酸となりうるものであれば、いかなるものもカルボキシル基の保護基となり得る。

#### 【0023】

$R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^6$ および $R^7$ の定義にみられる「結合している窒素原子と一緒に形成されるC2～C5飽和の環状アミノ基とはアジリジン、アゼチジン、ピロリジン、ピペリジン、ピペラジン、ホモピペラジン、モルホリンまたはチオモルホリン等を意味する。これらの環はハロゲン原子で置換されていてもよいC1～C4アルキル基で置換されていてもよい。

#### 【0024】

本発明において不斉原子を有する化合物はその光学活性体も本発明に包含されることは言うまでもない。さらに本発明には水和物も含まれる。

#### 【0025】

本発明における薬理学的に許容できる塩とは、例えば塩酸塩、臭化水素酸塩、硫酸塩、磷酸塩などの無機塩、例えば酢酸塩、マレイン酸塩、酒石酸塩、メタン  
スルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、トルエンスルホン酸塩などの有機酸塩ま

たは例えばアスパラギン酸、グルタミン酸などのアミノ酸との塩などを挙げることができる。

【0026】

また、本発明化合物群は毒性が低く、安全性が高いという点からも有用である。

【0027】

本発明にかかる化合物を上記疾患に用いる場合、経口投与でも、非経口投与でもよい。錠剤、散剤、顆粒剤、カプセル剤、シロップ剤、トローチ剤、吸入剤、坐剤、注射剤、軟膏剤、眼軟膏剤、点眼剤、点鼻剤、点耳剤、パップ剤、ローション剤等の製剤として投与することができる。

【0028】

投与量は患者の、疾患の種類、症状の程度、患者の年齢、性差、薬剤に対する感受性差などにより著しく異なるが、通常成人として1日あたり、約0.03-1000mg、好ましくは0.1-500mg、さらに好ましくは0.1-100mgを1日1-数回に分けて投与する。注射剤の場合は、通常約1 $\mu$ g/kg-3000 $\mu$ g/kgであり、好ましくは約3 $\mu$ g/kg-1000 $\mu$ g/kgである。

【0029】

本発明の化合物を製剤化するには、通常の製剤用担体を用い、常法により行うことができる。

すなわち、経口用固形製剤を調製する場合は、主薬の賦形剤、結合剤、崩壊剤、滑沢剤、着色剤、矯味矯臭剤、抗酸化剤などを加えた後、常法により、錠剤、被服錠剤、顆粒剤、散剤、カプセル剤などとする。

【0030】

上記賦形剤としては、例えば、乳糖、コーンスターチ、白糖、ブドウ糖、ソルビット、結晶セルロース、二酸化ケイ素などが用いられる。

また結合剤としては、例えば、ポリビニルアルコール、ポリビニルエーテル、エチルセルロース、メチルセルロース、アラビアゴム、トラガント、ゼラチン、セラック、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、クエン酸カルシウム、デキストリン、ペクチンなどが用いられ滑沢剤として

は、例えば、ステアリン酸マグネシウム、タルク、ポリエチレングリコール、シリカ、硬化植物油などが用いられる。

【0031】

また着色剤としては、医薬品に添加することが許可されているものであればよく、矯味矯臭剤としては、ココア末、ハッカ脳、芳香酸、ハッカ油、龍腦、桂皮末等が用いられる。抗酸化剤としては、アスコルビン酸、 $\alpha$ -トコフェロール等医薬品に添加することが許可されているものであればよい。また、錠剤及び顆粒剤には、糖衣、ゼラチン衣、その他必要に応じ適宜コーティングすることはもちろん差し支えない。

【0032】

一方、注射剤、点眼剤等を製造する場合は主薬に、必要に応じてpH調整剤、緩衝剤、懸濁化剤、溶解補助剤、安定化剤、等張化剤、抗酸化剤、保存剤などを添加し常法により製造することができる。この際、必要に応じ、凍結乾燥物とすることも可能である。該注射剤は静脈、皮下、筋肉内に投与することができる。

【0033】

上記懸濁化剤としての例を挙げれば、例えば、メチルセルロース、ポリソルベート80、ヒドロキシエチルセルロース、アラビアゴム、トラガント末、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ポリオキシエチレンソルビタンモノラウレートなどを挙げることができる。

【0034】

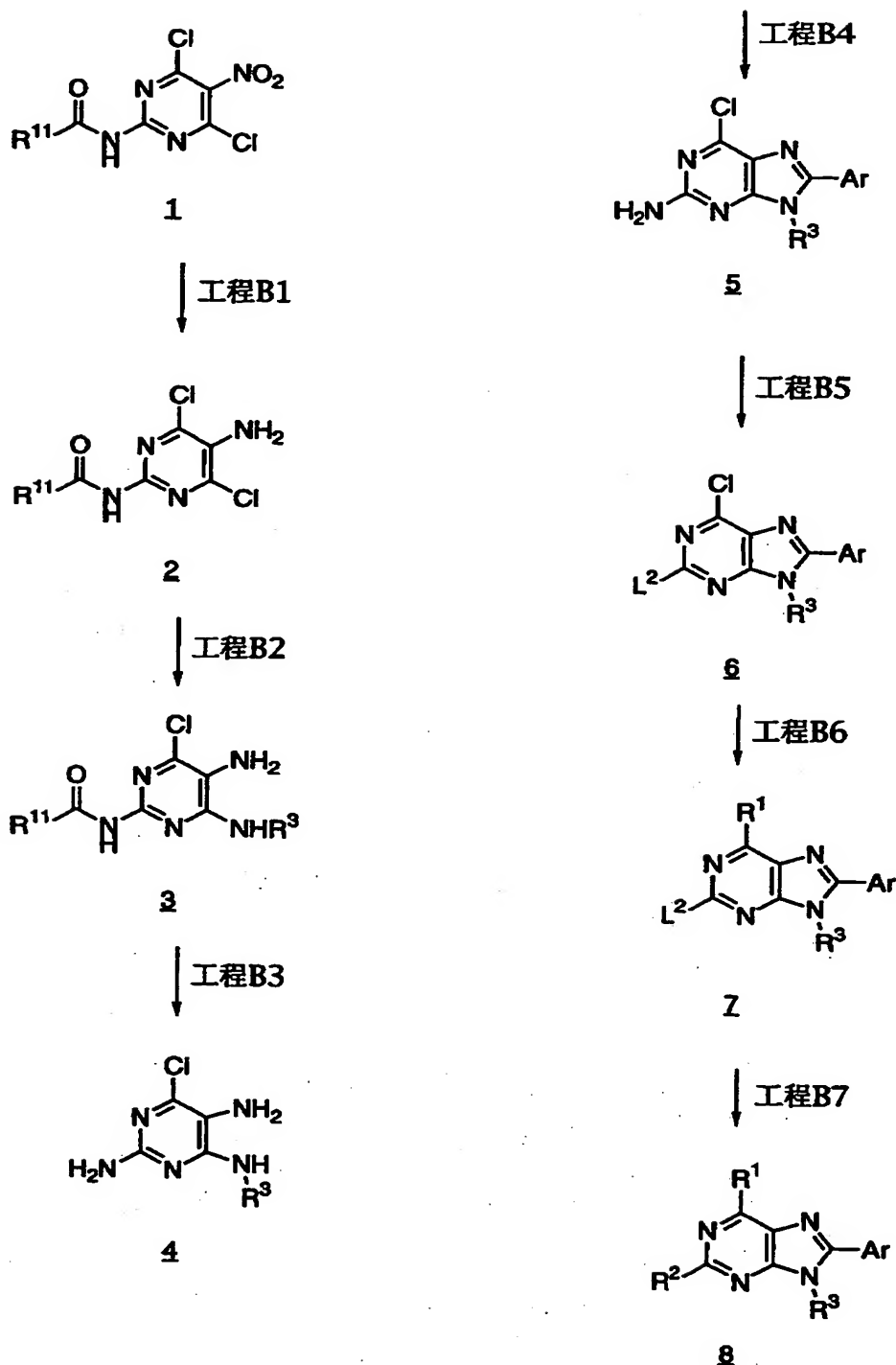
また、溶解補助剤としては、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油、ポリソルベート80、ニコチン酸アミド、ポリオキシエチレンソルビタンモノラウレートなどを挙げるすることができる。

【0035】

安定化剤としては、例えば、亜硫酸ナトリウム、メタ亜硫酸ナトリウム、エーテルなどが用いられ、保存剤としては、例えばパラオキシ安息香酸メチル、パラオキシ安息香酸エチル、ソルビン酸、フェノール、クレゾール、クロロクレゾールなどを挙げることができる。

【0036】

【化 4】



【0047】

式中、 $\text{L}^2$ 、 $\text{R}^1$ 、 $\text{R}^2$ 、 $\text{R}^3$ および $\text{Ar}$ は前記を意味する。 $\text{R}^{11}$ はC1～C4の低級ア

ルキル基を意味する。

工程B1；本工程は、公知の方法で製造される2-アシルアミノ-4,6-ジクロロ-5-ニトロピリミジン誘導体1のニトロ基を接触還元、金属及び金属塩還元、または金属水素化物により還元して、2-アシルアミノ-5-アミノ-4,6-ジクロロピリミジン誘導体2を製造する工程である。

【0048】

接触還元は水素雰囲気下ラネーNi、Pd-CあるいはPtO<sub>2</sub>などの触媒の存在下に常圧、または加圧下に、室温または加温下に行われる。好ましくは、常圧・常温で、より好ましくはラネーNiを触媒に、常圧・常温で行われる。使用される溶媒としては、触媒毒にならず出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定されないが、好適にはメタノール、エタノール、テトラヒドロフラン、ジオキサン、酢酸、ジメチルホルムアミドなどあるいはこれらの混合溶媒を挙げることができる。金属及び金属塩還元は含水または無水のメタノールまたはエタノールなどのアルコール系、あるいはジオキサン、テトラヒドロフラン溶媒中亜鉛末-塩酸、塩化第一スズ-塩酸、鉄-塩酸などで行われる。金属水素化物による還元はメタノールまたはエタノールあるいはテトラヒドロフラン溶媒中、Pd-水素化ホウ素ナトリウム、NiCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-水素化ホウ素ナトリウム、塩化第一スズ-水素化ホウ素ナトリウムなどを用いて行われる。

工程B2；本工程は、2-アシルアミノ-5-アミノ-4,6-ジクロロピリミジン誘導体2を

1級のアミン誘導体と反応させて、4位のクロロ原子のみをアミノ誘導体に置換し、

4,5-ジアミノピリミジン誘導体3を製造する工程である。

【0049】

反応は過剰のアミンを用いるか、反応させるアミンがアルキルアミン、アルキニルアミン、アルキニルアミンおよびアリルアミンの場合はトリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミンなどの3級アミンの存在下に、また反応させるアミンがアリールアミン、ヘテロアリールアミンの場合には触媒量の鉱酸、特に塩酸、の存在下に反応を行うのが好ましい。

## 【0050】

使用される溶媒としては、反応を阻害せず、出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定されないが、好適にはテトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン、ジエチレングリコールジメチルエーテルのようなエーテル類；メチレンクロリド、クロロホルム、ジクロロエタンのようなハロゲン化炭化水素類などを挙げることができる。反応温度は用いるアミン誘導体の反応性により変わり、室温～還流が好適であるが、さらに好ましくは還流である。

工程B3；本工程は、上記2-アシルアミノピリミジン誘導体3の2位のアミノ基の保護基であるアシル基を脱離し、2-アミノピリミジン誘導体4を製造する工程である。

## 【0051】

反応はメタノール、エタノール、ジオキサン、テトラヒドロフランなどの溶媒中、鉱酸またはアルカリ水溶液を作用させは行われる。反応は室温でも進行するが加熱下が好ましい。

この工程は工程B2のアミノ誘導体との置換条件によっては先の工程B2で完了することもあり、その場合は省略される。

## 【0052】

工程B4；本工程は、ピリミジン環上の隣接する4位と5位のアミノ基とアルデヒド類とを脱水縮合してイミダゾール環を形成し、プリン誘導体5を製造する工程である。

反応は、5位のアミノ基とアルデヒド誘導体とを縮合してシフの塩基とした後、塩化第二鉄、などを作用させて、閉環することにより行われる。

## 【0053】

使用される溶媒としては、反応を阻害せず、出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定されないが、好適にはメタノール、エタノールの様なアルコール類、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン、ジエチレングリコールジメチルエーテルのようなエーテル類；ジメチルホルムアミドなどである。反応は0～100℃、好適には室温で行われる。シフの塩基製造の際、酢酸を添加することが好ましい。

工程B5；本工程は、2-アミノプリン誘導体6のアミノ基をザンドマイヤー反応によりハロゲン原子に変換し、2,6-ジハロゲノプリン誘導体6を製造する工程である。

【0054】

反応は、亜硝酸ナトリウムあるいは亜硝酸アミル、亜硝酸イソアミルなどの亜硝酸エステルでアミノ基をジアゾ化してジアソニウム基とし、続いてジアニウム基をハロゲン化第一銅によりハロゲン原子へ変換することによって行われる。ジアゾ化反応において亜硝酸イソアミルなどの亜硝酸エステル類を用いる場合には特に酸は必要とせず、ジオキサン、テトラヒドロフランなどの溶媒中にハロゲン化第一銅およびハロゲン化メチレンを加えて加熱下にアミノ基をハロゲン原子に変換できる。本発明においてはハロゲン化第一銅としてはヨウ化第一銅、ハロゲン化メチレンとしてはジヨードメタンを用い、2-ヨードプリン誘導体に変換するのが最も好ましい。

工程B6；本工程は、6-クロロ-2-ヨードプリン誘導体6の6位のクロル原子をアミン誘導体と反応させて6-アミノ-2-ヨードプリン誘導体8を製造する工程である。

【0055】

アミン誘導体が気体または沸点が低い場合は、反応は封管またはオートクレーブ中で行うのが好ましい。

使用される溶媒としては、反応を阻害せず、出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定されないが、好適にはメタノール、エタノールのようなアルコール類；テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン、ジエチレングリコールジメチルエーテルのようなエーテル類；メチレンクロリド、クロロホルム、ジクロロエタンのようなハロゲン化炭化水素類；ジメチルホルムアミド、1-メチルピロリジノンなどを挙げることができる。

【0056】

反応温度は0～150℃が好適で、さらに好ましくは50～100℃である。

工程B7；本工程は2-ハロゲノプリン誘導体7の2位のハロゲン原子を選択的にエチニル側鎖とカップリング反応を行い、2-エチニレン-6-ハロゲノプリン誘導体8を製造する工程である。

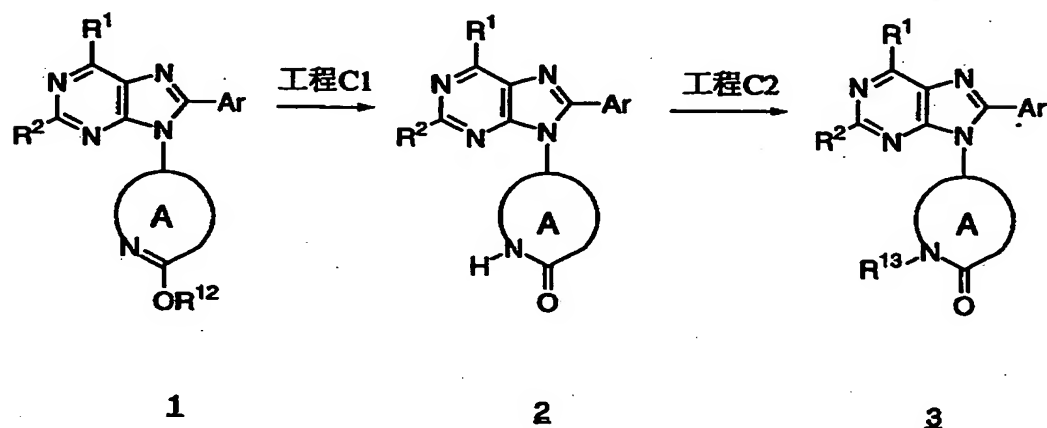


反応は、触媒量のジクロロビストリフェニルホスフィンパラジウム(II)とヨウ化第一銅および3級アミン存在下で室温あるいは加熱下で行われる。使用される溶媒としてはテトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン、ジエチレングリコールジメチルエーテルのようなエーテル類またはジメチルホルムアミド、1-メチルピロリジノンなどを挙げることができる。使用する3級アミンとしてはトリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、DBU、ジメチルアニリンなどである。反応温度は0~100℃が好適でさらに好ましくは室温である。

【製造方法C】

【0057】

【化5】



【0058】

式中、 $\text{R}^{12}$ は低級アルキル基、 $\text{R}^{13}$ はハロゲン原子、水酸基または保護基を有していてもよいカルボキシ基で置換されていてもよいC1~C6アルキル基、置換基を有していてもよいC3~C6シクロアルキル-C1~C4アルキル基、または置換基を有していてもよいC3~C6シクロアルキル基を意味する。式

【0059】

【化6】

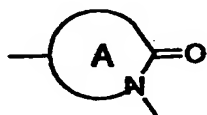


【0060】

はピリジニル基、ピリミジニル基またはピラジニル基を意味し、式

【0061】

【化7】



【0062】

はジヒドロオキソピリジニルまたはピリミジニル基、またはジヒドロまたはテトラヒドロピラジニル基を意味する。 $R^1$ 、 $R^2$ およびArは前記を意味する。

本製造方法Cは製造方法AまたはBで得られた $R^3$ が $\alpha$ -アルコキシ含窒素ヘテロアリアル化合物のアルコキシ基を加水分解して $\alpha$ -ヒドロキシ含窒素ヘテロアリアル誘導体を製造する方法、あるいはこれらの環の窒素原子に置換基を導入する製造方法である。

工程C1；本工程は、9- $\alpha$ -アルコキシ含窒素ヘテロアリアルプリン誘導体1のアルコキシ基を加水分解して、9- $\alpha$ -ヒドロキシ含窒素ヘテロアリアルプリン誘導体2を製造する工程である。

【0063】

反応は塩化水素酸、臭化水素酸、硫酸等の鉱酸の水溶液の存在下に、室温から100℃で行われる。

工程C2；本工程は、上で得られた9- $\alpha$ -ヒドロキシ含窒素ヘテロアリアルプリン誘導体2の窒素原子に置換基を導入する工程である。

反応は塩基の存在下に溶媒中ハロゲン化アルキル化合物、ハロゲン化フルオル

アルキル化合物、アルコキシカルボニルアルキルハロゲン化合物等と反応することにより行われる。

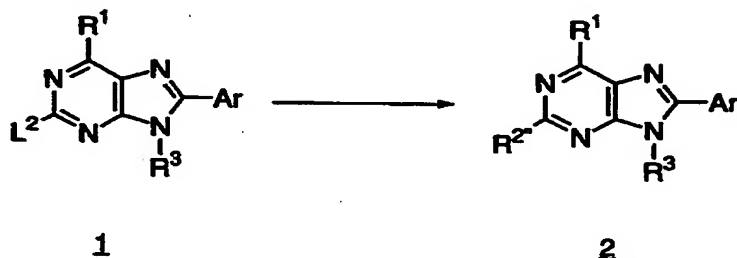
【0064】

塩基としては水素化ナトリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウムが、溶媒としてはメタノール、エタノールのようなアルコール類；テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン、ジエチレングリコールジメチルエーテルのようなエーテル類；メチレンクロリド、クロロホルム、ジクロロエタンのようなハロゲン化炭化水素類；N,N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、1-メチルピロリジノンなどを挙げることができる。反応温度は0℃～100℃で行われる。

【製造方法D】

【0065】

【化8】



【0066】

式中、R<sup>2</sup>はC1～C8アルコキシ基を意味し、R<sup>1</sup>、R<sup>3</sup>、L<sup>2</sup>およびArは前記を意味する。

本製造方法Dは、製造方法Bで得られた化合物7の2位のハロゲン原子をC1～C8アルコキシ基に変換する方法である。

反応は、L<sup>2</sup>がいかなるハロゲン原子でも進行するが、ブromo原子が好ましい。ヨード原子誘導体は臭化水素酸溶液と処理すると容易にブromo誘導体に変換される。

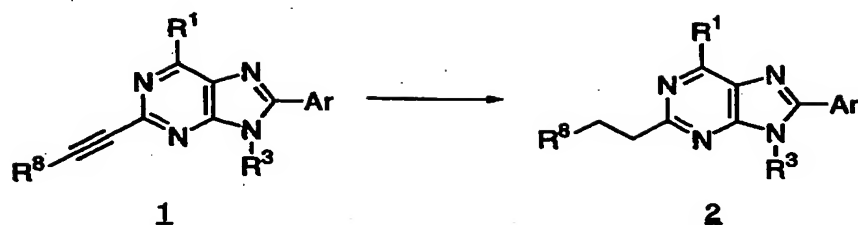
【0067】

反応はナトリウムまたはカリウムアルコキシドと反応させて行われる。

【製造方法E】

【0068】

【化9】



【0069】

(式中、 $R^8$ はC1～C4アルキル基を意味し、 $R^1$ 、 $R^3$ およびArは前記を意味する。)

本製造法は、製造方法Bで得られた化合物8のエチニレン基を接触還元により還元してアルキル誘導体を得る方法である。

接触還元は水素雰囲気下ラネーNi、Pd-CあるいはPtO<sub>2</sub>などの触媒の存在下に常圧、または加圧下に、室温または加温下に行われる。好ましくは、常圧・常温で、より好ましくはラネーNiを触媒に、常圧・常温で行われる。使用される溶媒としては、触媒毒にならず出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定されないが、好適にはメタノール、エタノール、テトラヒドロフラン、ジオキサン、酢酸、ジメチルホルムアミドなどあるいはこれらの混合溶媒を挙げることができる。

【0070】

次に本発明のプリン化合物の優れた効果を説明するために薬理実験例を示す。

新規なプリン化合物の効果

1) アデノシンA2a受容体結合実験

Receptor Biology Inc.より、アデノシンA2a受容体を過剰発現させた膜標本を購入し、これを用いて、アデノシンA2a受容体結合実験をおこなった。購入した膜標本を22.2  $\mu$ g/mlの濃度になるようにIncubation buffer(20mM HEPES, 10mM MgCl<sub>2</sub>, 100mM NaCl, pH7.4)を加え、懸濁した。この膜標本0.45mlに、トリチウム

で標識した $^3\text{H}$ -CGS21680 (500nM; 30Ci/mmol) 0.025mlと試験化合物0.025mlを加えた。試験化合物溶液は、まず化合物濃度が、20mMになるようにDMSO溶液で溶解し、Incubation bufferで順次10倍希釈し使用した。この混合液を25℃で90分間静置後、ガラス繊維濾紙 (GF/B; Whatman社製) 上で急速吸引濾過し、直ちに氷冷した5mlの50mM Tris-HCl緩衝液で2回洗浄した。その後、ガラス繊維濾紙をバイアルビンに移し、シンチレーターを加え、濾紙上の放射エネルギーを液体シンチレーションカウンターで測定した。試験化合物のA2aの受容体結合( $^3\text{H}$ -CGS21680)に対する試験化合物の阻害率の算出は、以下の式により求め、これをもとに、IC50を算出した。

阻害率(%) =  $[1 - \{(\text{薬物存在下での結合量} - \text{非特異的結合量}) / (\text{全結合量} - \text{非特異的結合量})\}] \times 100$

全結合量とは、試験化合物非存在下での $^3\text{H}$ -CGS21680結合放射エネルギーである。非特異的結合は、100  $\mu\text{M}$  RPIA存在下での $^3\text{H}$ -CGS21680A結合放射エネルギーである。薬物存在下での結合量とは、各種濃度の試験化合物存在下での $^3\text{H}$ -CGS21680結合放射エネルギーである。

【0071】

阻害定数(Ki値)は、Cheng-Prusoffの式より求めた。

実施例5および実施例20の化合物の阻害定数(Ki値)は、それぞれ0.0032および0.0096であった。

【0072】

2) アデノシンA2b受容体発現細胞における、NECA刺激cAMP産生の抑制を指標とした試験化合物の評価

ヒトアデノシンA2b受容体cDNAをCHO-K1細胞で過剰発現させた。この細胞を $1.5 \times 10^5$  cells/well で24Wellのプレートに均一にまき、一晚培養後、実験に使用した。アデノシンアゴニストであるNECA (30nM)刺激によって産生されるcAMP量は、試験化合物共存下では、どの程度抑制されるかを指標として、試験化合物のA2b受容体に対する親和性を評価した。つまり、Incubation buffer (クレブス溶液、pH:7.4) 2ml/wellで2回洗浄後、0.5ml/wellで30分間ブレインキュベーションを行う。続いて、Ro-20-1724(phosphodiesterase inhibitor) 600  $\mu\text{M}$ 、NECA (180nM

)と反応液中の6倍濃い濃度の試験化合物を含む混合溶液を100  $\mu$ l/well で加える。この15分後に、0.1N HCl(300  $\mu$ l/well)と反応液を置き換えることにより反応を止める。cAMPの測定は、Amersham cAMP EIA Kitを用いて行った。

NECA刺激cAMP産生に対する試験化合物の阻害率の算出は、以下の式により求めた。

$$\text{阻害率(\%)} = [1 - \{(\text{NECAと試験化合物共存下でのcAMP量} - \text{Incubation bufferのみのcAMP量}) / (\text{NECA単独刺激のcAMP量} - \text{Incubation bufferのみのcAMP量})\}] \times 100$$

これより、IC50を求めた。

【0073】

実施例5の化合物のIC50は0.011  $\mu$ Mであった。

【0074】

### 3) ラット初代培養肝細胞におけるNECA刺激糖産生に対する抑制作用

Wistar 系雄性ラットの肝臓からコラゲナーゼ灌流法により肝細胞を分離し、5% 子ウシ血清、 $10^{-6}$  M インスリン、 $10^{-7}$  M デキサメサゾンを含むWillia m's Medium E 培地で初代培養する。1日後、肝細胞を10 mM HEPES、0.1% ウシ血清アルブミン を含むKrebs-Ringer-Bicarbonate buffer pH 7.4 (KRB) で洗浄後、KRBを加え37℃でインキュベートする。30分後、0.1  $\mu$ M NECA (N-ethylcarboxamide adenosine)と被験化合物を同時に加えさらに1時間インキュベートし、インキュベーションメディウム中に放出されたグルコース量を測定した。

【0075】

実施例5および実施例20の化合物のNECA刺激グルコース放出抑制のIC50( $\mu$ M)はそれぞれ0.0076および0.0084であった。

【0076】

### 4) 自然発症糖尿病マウス (KK- $A^y$ /Ta Jcl) の高血糖に対する作用 (単回投与)

動物：各群7例の雄性KK- $A^y$ /Ta Jclマウス (日本クレアより購入)。

被検化合物の調製および投与：表1に示した用量の被検化合物を0.5%メチルセルロース水溶液に懸濁し、10 ml/Kgの容量で経口投与した。

採血および血糖値の測定：被検化合物の投与直前および投与5時間後に尾静脈よ

り採血し血糖値を測定した。

方法：無麻酔下、マウスの尾静脈を剃刀で傷つけわずかに出血させる。血液15  $\mu$ lを採取し、直ちに0.6 M過塩素酸135  $\mu$ lに混合する。遠心分離（1500 g、10分、4℃、冷却遠心機GS-6KR、ベックマン＝）して得た上清中のグルコースをグルコースCIIテストワコー（和光純薬工業）を用いて測定した。

【0077】

結果は表1に示した。

結果は投与5時間後血糖値の投与前血糖値に対する%比±標準誤差で示した。

データを一元配置分散分析後Dunnett型多重比較を行い、 $p < 0.05$ を有意差有りと判定した。

【0078】

【表1】

表1：自然発症糖尿病マウス(KK-A<sup>y</sup>/TaJcl)の高血糖に対する作用

被検化合物	用量 (mg/kg)	$\frac{\text{投与5時間後血糖値}}{\text{投与前血糖値}} \times 100 (\%)$	有意差 判定
溶媒対照		72.5±3.7	
実施例5	10	47.3±7.2	**

(\*\*； $p < 0.01$  vs. 溶媒対照)

【0079】

以上のように本発明化合物は、アデノシンA<sub>2</sub>受容体アンタゴニスト作用を有し、糖尿病病態モデルに対して明確な効果を示した。さらに、本発明化合物は、糖負荷試験の耐糖能障害についての検討においても改善作用を示し、肝臓のみならず末梢でも作用していることが確認された。

次に、本発明の新規なプリン化合物合成法を列記するが、その目的とするところは本発明の理解を容易にするためであり、これらによって本発明がこれらの化

合物に限定されるものではないことはいうまでもない。

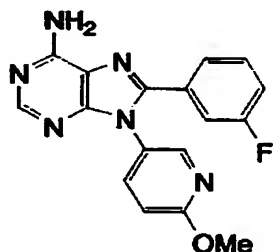
【0080】

# 実施例 1

8-(3-フルオロフェニル)-9-(6-メトキシ-3-ピリジル)-9H-6-プリーナミン

【0081】

【化 10】



【0082】

(1) N4-(6-メトキシ-3-ピリジル)-6-クロロ-4,5-ピリミジンジアミン塩酸塩の合成

5-アミノ-4,6-ジクロロピリミジン(10.0g, 45.2 mmol)の水(100 mL)-エタノール(15 mL)懸濁液に室温にて5-アミノ-2-メトキシピリジン(8.7 g, 70.1 mmol)および濃塩酸(1.5 mL)を順次加えた後、3時間加熱還流した。放冷後、生じた固形物を濾取、水にて洗浄、50℃にて風乾し、標記化合物(6.6 g, 72%)を赤褐色固体として得た。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm; 3.84 (3H, s), 6.84 (1H, d,  $J = 9.6$  Hz), 7.82 (1H, s), 7.99 (1H, dd,  $J = 2.8, 9.6$  Hz), 8.39 (1H, d,  $J = 2.8$  Hz), 8.78 (1H, s).

(2) N1-[4-クロロ-6-[(メトキシ-3-ピリジル)アミノ]-5-ピリミジニル]-3-フルオロベンズアミドの合成

(1) で得た化合物(6.6 g, 22.9 mmol)のピリジン(66 mL)懸濁液に窒素雰囲気下0-5℃にて塩化 3-フルオロベンゾイル( 9.6 mL, 79.0 mmol)を80分間かけて滴下した後、そのまま5時間攪拌した。反応液を水および酢酸エチルにて希釈した。有機層を1N塩酸(x1)にて洗浄した。1N塩酸層を酢酸エチル(x2)にて抽出した



後、合わせた有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(x1)にて洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥、濃縮した。残さをジエチルエーテルにて懸濁し、固形物を濾取、ジエチルエーテルにて洗浄し、標記化合物(6.5 g, 76%)を無色固体として得た。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm; 3.84 (3H, s), 6.84 (1H, d,  $J$  = 8.8 Hz), 7.47-7.54 (1H, m), 7.59-7.66 (1H, m), 7.81-7.94 (3H, m), 8.26 (1H, d,  $J$  = 2.4 Hz), 8.33 (1H, s), 9.38 (1H, s), 10.16 (1H, s).

### (3) 6-クロロ-8-(3-フルオロフェニル)-9-(6-メトキシ-3-ピリジル)-9H-プリン の合成

(2) で得た化合物(435 mg, 1.16 mmol)のオキシ塩化リン(30 mL)懸濁液を窒素雰囲気下4.5時間加熱還流した。放冷後、反応液を濃縮した。残さを酢酸エチルにて希釈した後、水(x3)、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(x2)および飽和食塩水(x1)にて洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥、濃縮した。残さをジエチルエーテルにて懸濁し、固形物を濾取、ジエチルエーテルにて洗浄し、標記化合物(248 mg, 60%)を無色固体として得た。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm; 3.93 (3H, s), 7.05 (1H, d,  $J$  = 8.8 Hz), 7.38-7.48 (3H, m), 7.50-7.56 (1H, m), 7.90 (1H, dd,  $J$  = 2.8, 8.8 Hz), 8.35 (1H, d,  $J$  = 2.8 Hz), 8.79 (1H, s).

### (4) 8-(3-フルオロフェニル)-9-(6-メトキシ-3-ピリジル)-9H-6-プリン の合成

(3) で得た化合物(1.0 g, 2.81 mmol)の1,2-ジメトキシエタン(40 mL)-濃アンモニア水(20 mL)懸濁液をオートクレーブ中に70℃にて、11時間攪拌した。放冷後、反応液を飽和塩化アンモニウム水溶液および酢酸エチルにて希釈した。有機層を飽和塩化アンモニウム水溶液(x1)にて洗浄した後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥、濃縮した。残さをジエチルエーテルにて懸濁し、固形物を濾取、ジエチルエーテルにて洗浄し、標記化合物(928 mg, 98%)を無色固体として得た。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm; 3.91 (3H, s), 6.99 (1H, d,  $J$  = 8.8 Hz), 7.26-7.33 (2H, m), 7.34-7.38 (1H, m), 7.43-7.49 (1H, m), 7.50 (2H, br s), 7.81 (1H, dd,  $J$  = 2.8, 8.8 Hz), 8.14 (1H, s), 8.23 (1H, d,  $J$  = 2.8 Hz)

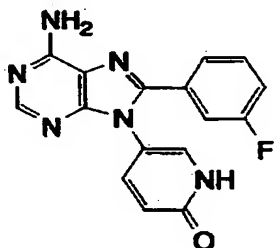
## 実施例 2

5-[6-アミノ-8-(3-フルオロフェニル)-9H-9-プリニル]-1,2-ジヒドロ-2-ピリジ

ノン

【0083】

【化11】



【0084】

実施例 1 で得た 8-(3-フルオロフェニル)-9-(6-メトキシ-3-ピリジル)-9H-6-プリンミン (890 mg, 2.65 mmol) の濃臭化水素酸水溶液 (12 mL) 懸濁液を 100℃ にて、15 分間攪拌した。放冷後、反応液を 5N 水酸化ナトリウム水溶液にて中和し、生じた固形物を濾取、水、酢酸エチルおよびジエチルエーテルにて洗浄し、標記化合物 (767 mg, 90%) を無色固体として得た。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm; 6.42 (1H, d,  $J = 9.2$  Hz), 7.29-7.36 (1H, m), 7.40-7.56 (6H, m), 7.70 (1H, d,  $J = 2.8$  Hz), 8.15 (1H, s).

この化合物 (200 mg, 0.621 mmol) をメタノール-4N 塩酸/酢酸エチル (10 drops) に溶解し、濃縮した。残さをメタノール-酢酸エチル-ジエチルエーテルにて結晶化した後、固形物を濾取、ジエチルエーテルにて洗浄し、塩酸塩 (189 mg, 85%) を無色固体として得た。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm; 6.47 (1H, d,  $J = 9.6$  Hz), 7.36-7.43 (1H, m), 7.44-7.60 (4H, m), 7.77 (1H, d,  $J = 2.8$  Hz), 8.47 (1H, s).

MS  $m/e$  (ESI): 323 ( $\text{MH}^+$ ).

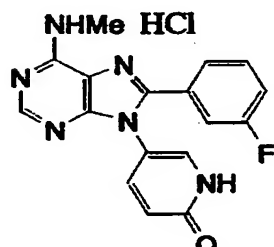
## 実施例 3

5-[8-(3-フルオロフェニル)-6-(メチルアミノ)-9H-9-プリニル]-1,2-ジヒドロ-2-

-ピリジノン塩酸塩

【0085】

【化12】



【0086】

実施例 1 の (4) において、アンモニアの代わりにモノメチルアミンを用い、以下実施例 2 と同様にして合成した。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm; 3.10 (3H, br s), 6.47 (1H, d,  $J = 9.2$  Hz), 7.34-7.42 (1H, m), 7.42-7.60 (4H, m), 7.76 (1H, d,  $J = 2.8$  Hz), 8.41 (1H, s).

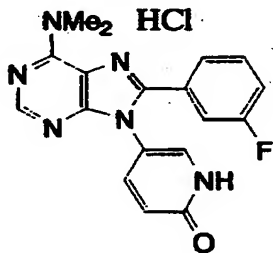
MS  $m/e$  (ESI): 337 ( $\text{MH}^+$ ).

実施例 4

5-[6-(ジメチルアミノ)-8-(3-フルオロフェニル)-9H-9-プリニル]-1,2-ジヒドロ-2-ピリジノン塩酸塩

【0087】

【化13】



【0088】

実施例 1 の (4) において、アンモニアの代わりにジメチルアミンを用い、以下

実施例 2 と同様にして合成した。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm; 3.56 (6H, br s), 6.46 (1H, d,  $J = 9.2$  Hz), 7.32-7.39 (1H, m), 7.42-7.57 (4H, m), 7.75 (1H, d,  $J = 2.8$  Hz), 8.32 (1H, s).

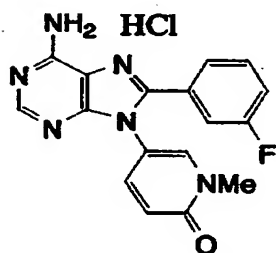
MS  $m/e$  (ESI): 351 ( $\text{MH}^+$ ).

#### 実施例5

5-[6-アミノ-8-(3-フルオロフェニル)-9H-9-プリニル]-1-メチル-1,2-ジヒドロ-2-ピリジノン塩酸塩

【0089】

【化14】



【0090】

実施例 2 の 5-[6-アミノ-8-(3-フルオロフェニル)-9H-9-プリニル]-1,2-ジヒドロ-2-ピリジノン (1.0 g, 3.10 mmol) の N,N-ジメチルホルムアミド (10 mL) 懸濁液に N,N-ジメチルホルムアミド ジメチルアセタール (0.5 mL, 3.76 mmol) を加え窒素雰囲気下、室温にて攪拌した。1 時間後、N,N-ジメチルホルムアミド ジメチルアセタール (0.5 mL, 3.76 mmol) を追加し、さらに 1.5 時間攪拌した。反応液を氷冷し、0-6 °C にて 60-70% 水素化ナトリウム (136 mg, 3.40 mmol) を加え、攪拌した。30 分後、ヨードメタン (0.29 mL, 4.66 mmol) を滴下し、さらに攪拌した。20 分後、濃アンモニア水 (10 mL) を加え、室温にて攪拌した。16 時間後、反応液を飽和塩化アンモニウム水溶液および酢酸エチルにて希釈した。水層を酢酸エチル (x4) にて抽出した後、合わせた有機層を 1N 水酸化ナトリウム水溶液 (x1) および飽和塩化アンモニウム水溶液 (x1) にて洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥、濃縮した。残さを酢酸エチルにて懸濁した後、固形物を濾取、酢酸エチルにて洗浄

し、標記化合物のフリー体(703 mg)を得た。フリー体をメタノール-4N塩酸/酢酸エチル(1.5 mL)に溶解し、濃縮した。残さをメタノール-酢酸エチル-ジエチルエーテルにて結晶化した後、固形物を濾取、ジエチルエーテルにて洗浄し、標記化合物(697 mg, 60%)を無色固体として得た。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm; 3.46 (3H, s), 6.52 (1H, d,  $J = 9.2$  Hz), 7.36-7.43 (1H, m), 7.44-7.60 (4H, m), 8.15 (1H, d,  $J = 2.8$  Hz), 8.42 (1H, s).

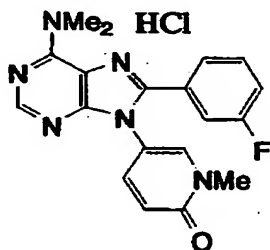
MS  $m/e$  (ESI) :337 ( $\text{MH}^+$ ).

#### 実施例6

5-[6-(ジメチルアミノ)-8-(3-フルオロフェニル)-9H-9-プリニル]-1-メチル-1,2-ジヒドロ-2-ピリジノン塩酸塩

【0091】

【化15】



【0092】

実施例4の5-[6-(ジメチルアミノ)-8-(3-フルオロフェニル)-9H-9-プリニル]-1,2-ジヒドロ-2-ピリジノン塩酸塩(130 mg, 0.336 mmol)のN,N-ジメチルホルムアミド(3 mL)懸濁液に、窒素雰囲気下、0-6℃にて60-70%水素化ナトリウム(28 mg, 0.700 mmol)を加え攪拌した。1時間後、ヨードメタン(23  $\mu\text{L}$ , 0.369 mmol)を滴下し攪拌した。30分後、60-70%水素化ナトリウム(17 mg, 0.425 mmol)を、さらに30分後、ヨードメタン(23  $\mu\text{L}$ , 0.369 mmol)を追加し、攪拌した。30分後、反応液を飽和塩化アンモニウム水溶液および酢酸エチルにて希釈した。有機層を飽和塩化アンモニウム水溶液(x1)にて洗浄した後、1N塩酸(x1)にて抽出した。

1N塩酸層を1N水酸化ナトリウム水溶液にて、 $\text{pH} = 9-10$ に調整し、酢酸エチル(x

1)にて抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥、濃縮した。残さをメタノール-4N塩酸/酢酸エチル(1.5 mL)に溶解し、濃縮した。残さをメタノール-ジエチルエーテルにて結晶化した後、固形物を濾取、ジエチルエーテルにて洗浄し、標記化合物(90 mg, 67%)を無色固体として得た。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm: 3.46 (3H, s), 3.56 (6H, s), 6.51 (1H, d,  $J = 9.6$  Hz), 7.33-7.39 (1H, m), 7.46-7.56 (4H, m), 8.14 (1H, d,  $J = 2.4$  Hz), 8.31 (1H, s).

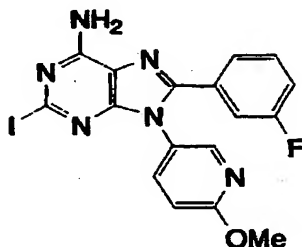
MS  $m/e$  (ESI) : 365 ( $\text{MH}^+$ ).

#### 実施例7

#### 8-(3-フルオロフェニル)-2-ヨード-9-(6-メトキシ-3-ピリジル)-9H-6-プリナミン

【0093】

【化16】



【0094】

#### (1) N1-(5-アミノ-4,6-ジクロロ-2-ピリミジニル)アセトアミドの合成

N1-(4,6-ジクロロ-5-ニトロ-2-ピリミジニル)アセトアミド(100 g, 0.40 mol) およびラネーニッケル(100 g, wet)をメタノール(1.5 L)に懸濁した後、水素雰囲気下、常温、常圧にて5時間激しく攪拌した。ニッケルを濾去した後、濾液を濃縮した。残さをメタノール-酢酸エチルにて結晶化した後、結晶を濾取、酢酸エチルにて洗浄し、標記化合物(44.6 g, 51%)を褐色固体として得た。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm: 2.05 (3H, s), 5.78 (2H, s), 10.53 (1H, s).

#### (2) N4-(6-メトキシ-3-ピリジル)-6-クロロ-2,4,5-ピリミジントリアミン

(1) で得た化合物(10.0g, 45.2 mmol)の水(200 mL)-エタノール(30 mL)懸濁液に室温にて5-アミノ-2-メトキシピリジン(12.4 g, 99.9 mmol)および濃塩酸(3.0 mL)を順次加えた後、3.5時間加熱還流した。放冷後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液にて中和し、生じた結晶を濾取、水にて洗浄、50℃にて風乾し、標記化合物(9.25 g, 66%)を赤褐色固体として得た。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm; 3.83 (3H, s), 4.16 (2H, br s), 5.89 (2H, br s), 6.78 (1H, d,  $J = 9.0$  Hz), 8.00 (1H, dd,  $J = 2.6, 9.0$  Hz), 8.36 (1H, s), 8.56 (1H, d,  $J = 2.6$  Hz).

### (3) 6-クロロ-8-(3-フルオロフェニル)-9-(6-メトキシ-3-ピリジル)-9H-2-プリン

(2) で得た化合物(6.0 g, 19.4 mmol)のメタノール(60 mL)懸濁液に室温にて3-フルオロベンズアルデヒド(3.0 g, 24.2 mmol)および酢酸(1.8 mL)を順次加えた後、室温にて15時間攪拌した。反応液を濃縮した後、トルエンにて2回共沸した。得られた共沸残さをエタノール(60 mL)に懸濁し、室温にて無水塩化鉄(II)のエタノール(30 mL)溶液を加えた後、3.5時間加熱還流した。放冷後、反応液を濃縮した。残さを少量のエタノールにて懸濁し、固形物を濾取、エタノールにて洗浄し、標記化合物(5.2 g, 72%)を褐色固体として得た。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm; 3.91 (3H, s), 7.00 (1H, d,  $J = 8.8$  Hz), 7.09 (2H, br s), 7.27-7.35 (3H, m), 7.42-7.48 (1H, m), 7.83 (1H, dd,  $J = 2.6, 8.8$  Hz), 8.30 (1H, d,  $J = 2.6$  Hz).

### (4) 6-クロロ-8-(3-フルオロフェニル)-2-ヨード-9-(6-メトキシ-3-ピリジル)-9H-プリン

(3) で得た化合物のテトラヒドロフラン(80 mL)溶液に室温にて、ヨード化銅(I)(2.1 g, 11.0 mmol)、ジヨードメタン(4.4 mL, 54.5 mmol)および亜硝酸イソアミル(4.4 mL, 32.8 mmol)を順次加えた後、70℃にて2時間攪拌した。放冷後、不溶物を濾去した。濾液を酢酸エチルおよび1N塩酸にて希釈し、有機層を濃アンモニア水-飽和塩化アンモニウム水溶液(1:1)(x1)、飽和塩化アンモニウム水溶液(x1)にて洗浄した後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥、濃縮した。残さをジエチルエーテルにて懸濁し、固形物を濾取、ジエチルエーテルにて洗浄し、標記化合物

(2.98 g, 57%)を赤褐色固体として得た。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm; 3.94 (3H, s), 7.06 (1H, d,  $J = 8.8$  Hz), 7.34-7.44 (3H, m), 7.48-7.55 (1H, m), 7.88 (1H, dd,  $J = 2.8, 8.8$  Hz), 8.34 (1H, d,  $J = 2.8$  Hz).

(4) 8-(3-フルオロフェニル)-2-ヨード-9-(6-メトキシ-3-ピリジル)-9H-6-プリン

(3) で得た化合物(2.98 g, 61.9 mmol)の1,2-ジメトキシエタン(60 mL)-濃アンモニア水(30 mL)懸濁液をオートクレーブ中に70℃にて、6時間攪拌した。放冷後、反応液を濃縮した。残さをメタノールにて懸濁し、固形物を濾取、メタノールにて洗浄し、標記化合物(2.69 g, 94%)を無色固体として得た。

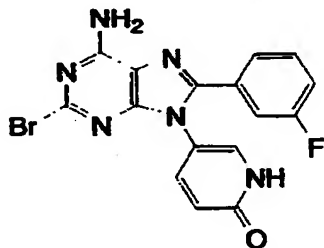
$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm; 3.92 (3H, s), 7.00 (1H, d,  $J = 9.0$  Hz), 7.24-7.35 (3H, m), 7.42-7.49 (1H, m), 7.81 (1H, dd,  $J = 2.6, 9.0$  Hz), 7.92 (2H, br s), 8.25 (1H, d,  $J = 2.6$  Hz).

実施例 8

5-[6-アミノ-2-ブロモ-8-(3-フルオロフェニル)-9H-9-プリニル]-1,2-ジヒドロ-2-ピリジノン

【0095】

【化17】



【0096】

実施例 7 の化合物(100 mg, 0.216 mmol)の濃臭化水素酸水溶液(2 mL)懸濁液を100℃にて、15分間攪拌した。放冷後、反応液を水にて希釈し、固形物を濾取、水およびエーテルにて洗浄し、標記化合物(71 mg, 79%)を無色固体として得た。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm; 6.45 (1H, d,  $J = 9.6$  Hz), 7.30-7.38 (1H,



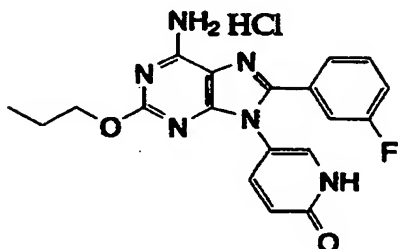
m), 7.38-7.46 (2H, m), 7.46-7.66 (2H, m), 7.73 (1H, d, J = 2.8 Hz), 8.01 (2H, br s).

# 実施例 9

5-[6-アミノ-8-(3-フルオロフェニル)-2-プロポキシ-9H-9-プリニル]-1,2-ジヒドロ-2-ピリジノン塩酸塩

【0097】

【化18】



【0098】

ナトリウム(30 mg, 1.30 mmol)の1-プロパノール(3 mL)溶液に90℃にて、実施例 8 の化合物(82 mg, 0.204 mmol)を加えた後、4時間加熱還流した。放冷後、反応液を飽和塩化アンモニウム水溶液および酢酸エチルにて希釈した。有機層を飽和塩化アンモニウム水溶液(x1)にて洗浄した後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥、濃縮した。残さをメタノール5N塩酸(3 drops)に溶解し、濃縮した。残さをメタノール-エーテルにて結晶化した後、固形物を濾取、エーテルにて洗浄し、標記化合物(71 mg, 67%)を無色固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm; 6.45 (1H, d, J = 9.6 Hz), 7.30-7.38 (1H, m), 7.38-7.46 (2H, m), 7.46-7.66 (2H, m), 7.73 (1H, d, J = 2.8 Hz), 8.01 (2H, br s).

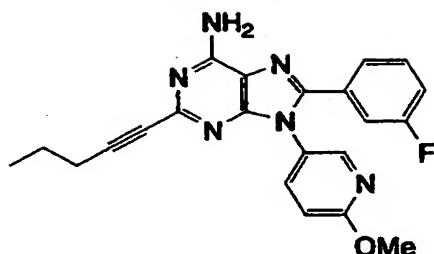
MS m/e (ESI): 381 (MH<sup>+</sup>).

# 実施例 10

8-(3-フルオロフェニル)-9-(6-メトキシ-3-ピリジル)-2-(1-ペンチニル)-9H-6-プリン

【0099】

【化19】



【0100】

実施例7の化合物(200 mg, 0.433 mmol)、ヨー化銅(I)(8 mg, 42.0  $\mu$ mol)、ジクロロビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)(30 mg, 42.7  $\mu$ mol)および1-ペンチン(60 mg, 0.880 mmol)のN,N-ジメチルホルムアミド(3 mL)懸濁液に窒素雰囲気下、室温にてトリエチルアミン(0.2 mL, 1.43 mmol)を滴下し、18時間攪拌した。反応液を飽和塩化アンモニウム水溶液および酢酸エチルにて希釈した。有機層を濃アンモニア水-飽和塩化アンモニウム水溶液(1:1)(x1)、飽和塩化アンモニウム水溶液(x1)にて洗浄した後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥、濃縮した。残さをジエチルエーテルにて懸濁し、固形物を濾取、ジエチルエーテルにて洗浄し、標記化合物(148 mg, 85%)を淡褐色固体として得た。

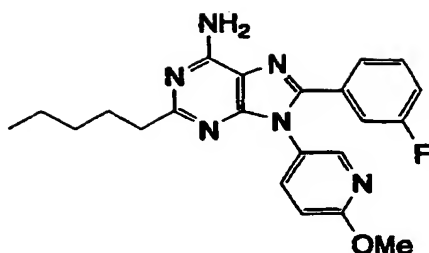
$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm; 0.97 (3H, t,  $J$  = 7.2 Hz), 1.53 (2H, sex,  $J$  = 7.2 Hz), 2.35 (2H, t,  $J$  = 7.2 Hz), 3.92 (3H, s), 7.01 (1H, d,  $J$  = 8.8 Hz), 7.26-7.38 (3H, m), 7.42-7.49 (1H, m), 7.61 (2H, br s), 7.80 (1H, dd,  $J$  = 2.8, 8.8 Hz), 8.24 (1H, d,  $J$  = 2.8 Hz).

実施例11

8-(3-フルオロフェニル)-9-(6-メトキシ-3-ピリジル)-2-ペンチル-9H-6-プリン  
ミン

【0101】

【化 20】



【0102】

実施例 11 の化合物 (127 mg, 0.316 mmol) のメタノール (20 mL) 溶液に 10% 含水パラジウム-カーボン (25 mg) を加えた後、水素雰囲気下、常温、常圧にて 4.5 時間激しく攪拌した。パラジウム-カーボンを濾去した後、濾液を濃縮し、標記化合物 (122 mg, 95%) を褐色固体として得た。

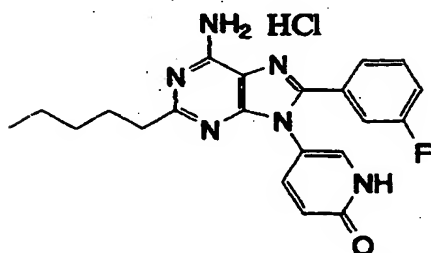
$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm; 0.88 (3H, t,  $J = 7.2$  Hz), 1.27-1.40 (4H, m), 1.70-1.83 (2H, m), 2.75 (2H, t,  $J = 7.6$  Hz), 3.98 (3H, s), 5.87 (2H, br s), 6.85 (1H, d,  $J = 8.8$  Hz), 7.06-7.12 (1H, m), 7.19-7.34 (3H, m), 7.53 (1H, dd,  $J = 2.8, 8.8$  Hz), 8.13 (1H, d,  $J = 2.8$  Hz).

実施例 12

5-[6-アミノ-8-(3-フルオロフェニル)-9-(6-メトキシ-3-ピリジル)-2-ペンチル-9H-9-プリニル]-1,2-ジヒドロ-2-ピリジノン塩酸塩

【0103】

【化 21】



【0104】

実施例 11 で得た 8-(3-フルオロフェニル)-9-(6-メトキシ-3-ピリジル)-2-ペ

ンチル-9H-6-プリナミンを実施例 2 と同様に処理し、塩酸塩化し、標記化合物を得た。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm; 0.86 (3H, t,  $J = 7.2$  Hz), 1.25-1.37 (4H, m), 1.65-1.77 (2H, m), 2.80 (2H, t,  $J = 7.6$  Hz), 6.47 (1H, d,  $J = 9.6$  Hz), 7.36-7.37 (3H, m), 7.51 (1H, dd,  $J = 2.8, 9.6$  Hz), 7.53-7.60 (1H, m), 7.76 (1H, d,  $J = 2.8$  Hz).

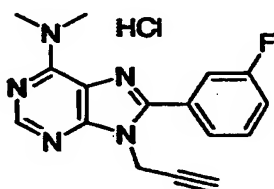
MS  $m/e$  (ESI) : 393 ( $\text{MH}^+$ ).

### 実施例 1 3

N-[8-(3-フルオロフェニル)-9-(2-プロピニル)-9H-6-プリンル]-N,N-ジメチルアミン塩酸塩

【0 1 0 5】

【化 2 2】



【0 1 0 6】

### 1) N4-(2-プロベニル)-6-クロロ-4,5-ピリミジンジアミンの合成

5-アミノ-4,6-ジクロロピリミジン8g、プロパルギルアミン5mLとジイソプロピルエチルアミン42mLのブタノール100mL溶液を窒素雰囲気下140℃で6時間10分攪拌した。酢酸エチルとを反応混合物に加え、この混合物をセライト濾過し、残さを酢酸エチルで抽出した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、残さをシリカゲルカラムクロマトで精製し(酢酸エチル:n-ヘキサン=1:1で溶離)、目的フラクションを濃縮した。残さをジエチルエーテルで結晶化し、薄茶色結晶の標記化合物(4.8g, 54%)を得た。

$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm; 2.26 (1H, t,  $J=2.4\text{Hz}$ ), 3.40 (2H, br s), 4.28 (2H, d,  $J=2.4\text{Hz}$ ), 4.98 (1H, br s), 8.10 (1H, s).

### 2) 6-クロロ-8-(3-フルオロフェニル)-9-(2-プロピニル)-9H-プリン

1) で得られた N4-(2-プロペニル)-6-クロロ-4,5-ピリミジンジアミンと塩化3-フルオロベンゾイルとを実施例 1 の 2) と同様に反応させて標記化合物を得た

3) N-[8-(3-フルオロフェニル)-9-(2-プロピニル)-9H-6-プリンル]-N,N-ジメチル  
ルアミン塩酸塩

6-クロロ-8-(3-フルオロフェニル)-9-(2-プロピニル)-9H-プリン150mgと40%ジメチルアミン水溶液5mLのエタノール5mL溶液をオートクレープ中70℃で14時間攪拌した。反応混合液中にH<sub>2</sub>Oを加え、得られた懸濁液をジエチルエーテルで洗浄濾取し、N-[8-(3-フルオロフェニル)-9-(2-プロピニル)-9H-6-プリン]-N,N-ジメチルアミンを得た。5M塩酸水溶液1mLを本化合物のメタノール懸濁液に室温に加え、このメタノール溶液から溶媒を減圧留去し、得られた懸濁液をジエチルエーテルで洗浄濾取し標記化合物(97mg, 64%)を得た。

【0 1 0 7】

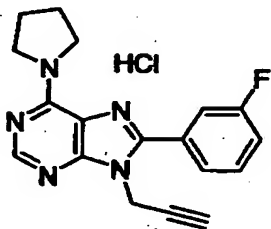
同様にして実施例 14～16 の化合物を得た。

### 实施例 14

8-(3-フルオロフェニル)-9-(2-プロピニル)-6-テトラヒドロ-1H-1-ピロリル-9H-  
プリン塩酸塩

【0 1 0 8】

**【化 2 3】**



【0109】

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 1.93-2.10 (4H, m), 3.51 (1H, t, J=2.4Hz), 3.66-3.81 (2H, m), 4.15-4.30 (2H, m), 5.20 (2H, d, J=2.4Hz), 7.42-7.49 (1H, m), 7.63-7.69 (1H, m), 7.73-7.78 (2H, m), 8.44 (1H, s).

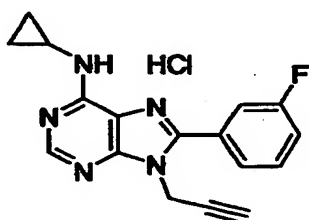
MS m/e (ESI):322(MH<sup>+</sup>).

実施例 15

N-シクロプロピル-N-[8-(3-フルオロフェニル)-9-(2-プロピニル)-9H-6-プリン  
ル]アミン

【0110】

【化24】



【0111】

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm; 0.74-0.89 (2H, m), 0.89-0.94 (2H, m), 2.80-2.97 (1H, m), 3.46 (1H, t, J=2.0Hz), 5.15 (2H, d, J=2.0Hz), 7.46-7.50 (1H, m), 7.65-7.76 (3H, m), 8.54 (1H, s).

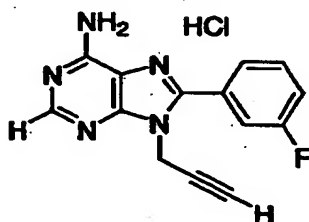
MS m/e (ESI):308(MH<sup>+</sup>).

実施例 16

8-(3-フルオロフェニル)-9-(2-プロピニル)-9H-6-プリンアミン塩酸塩

【0112】

【化25】



【0113】

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm; 3.52 (1H, t, J = 2.4), 5.16 (2H, d, J = 2.4), 7.47-7.51 (1H, m), 7.66-7.77 (3H, m), 8.45 (1H, s).

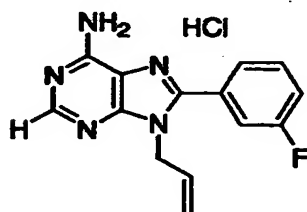
MS m/e (ESI):267.92 (MH<sup>+</sup>)

実施例 17

9-アリル-8-(3-フルオロフェニル)-9H-6-プリンアミン塩酸塩

【0114】

【化26】



【0115】

プロパギルアミンの代わりにアリルアミンを用いて実施例 13 と同様に処理し、標記化合物を得た。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm; 4.83 (1H, dd, J = 0.91, 17.2), 4.95 (2H, m), 5.16 (1H, dd, J = 0.91, 10.4), 7.45-7.47 (1H, m), 7.61-7.65 (3H, m), 8.48 (1H, s).

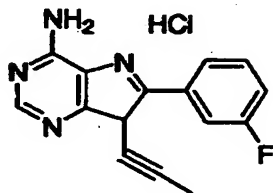
MS m/e (ESI):269.91(MH<sup>+</sup>)

実施例 18

9-(2-ブチニル)-8-(3-フルオロフェニル)-9H-6-プリンアミン塩酸塩

【0116】

【化27】



【0117】

1) 2-ブチニルメタンスルホネート

2-ブチン-1-オール138gとトリエチルアミン683mLの塩化メチレン2.7L溶液に氷冷下メタンスルホニルクロライド305mLを滴下し、窒素雰囲気下0℃にて1時間40分攪拌した。反応溶液に氷を氷冷下にて加え、この混合物を塩化メチレンで抽出した。有機層を1モル塩酸水溶液、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液そして飽和食塩水にて洗浄し、有機層を硫酸マグネシウムで乾燥した。この有機層を濾過後、溶媒を減圧留去して茶褐色油状物(280g, 96%)を得た。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm: 3.47 (1H, t,  $J=2.4\text{Hz}$ ), 3.56 (6H, br s), 5.16 (2H, d,  $J=2.4\text{Hz}$ ), 7.45-7.47 (1H, m), 7.63-7.69 (1H, m), 7.72-7.78 (2H, m), 8.39 (1H, s).

MS  $m/e$  (ESI): 296(MH $^+$ ).

## 2) 1-ブromo-2-ブチン

2-ブチニルメタンスルホネート280gのジメチルホルムアミド3.5L溶液に氷冷下リチウムブロマイド493gを加え、窒素雰囲気下室温にて2時間攪拌した。反応混合物に氷を氷冷下にて加え、この混合物をジエチルエーテルで抽出した。水層をジエチルエーテルで再び抽出し、全有機層を水そして飽和食塩水にて洗浄し、有機層を硫酸マグネシウムで乾燥した。この有機層を濾過後、溶媒を減圧留去して茶褐色油状物(137g, 54%)を得た。

## 3) N,N-ジホルミル-2-ブチン

1-ブromo-2-ブチン137gのジメチルホルムアミド1.3L溶液に氷冷下ジホルミルイミドナトリウム塩117gを加え、窒素雰囲気下室温にて3時間50分攪拌した。反応混合液にテトラヒドロフランを室温にて加え、得られた懸濁液を濾過して結晶を得た。得られた結晶をテトラヒドロフランで洗浄した。全ろ液を、酢酸エチルと水の混合物に加え、抽出した。水層を酢酸エチルにて再抽出し、全有機層を水そして飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。この有機層を濾過後、溶媒を減圧留去して茶褐色油状物(77g, 60%)を得た。

## 4) 2-ブチン-1-アミン塩酸塩

N,N-ジホルミル-2-ブチン77gと10%塩酸-メタノール溶液390mLを窒素雰囲気下65℃で15分間攪拌した。反応混合液を冷却後ジエチルエーテルを加え、得られた懸濁液をジエチルエーテルで洗浄濾取し、2-ブチン-1-アミン塩酸塩(26



g, 40%)を得た。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm; 1.85 (3H, t,  $J=2.6\text{Hz}$ ), 3.63 (2H, q, 5Hz), 8.47 (2H, bs).

5) N1-[4-クロロ-6-(2-プロピニルアミノ)-5-ピリミジニル]-3-フルオロベンズアミド

N4-(2-プロピニル)-6-クロロ-4,5-ピリミジンジアミン48.8mmolのピリジン50mL溶液に氷冷下、3-フルオロベンゾイルクロリド5.9mLを滴下し、この混合物を窒素雰囲気下、0℃で15分攪拌した後、室温でさらに30分間攪拌した。反応溶液に室温で水を加え、得られた混合物を酢酸エチルで抽出した。有機層を水そして飽和食塩水で順次洗浄し、全水層を再び酢酸エチルで抽出した。全有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過後、溶媒を減圧留去して結晶を得た。得られた結晶をジエチルエーテルで洗浄濾取して白色結晶、N1-[4-クロロ-6-(2-プロピニルアミノ)-5-ピリミジニル]-3-フルオロベンズアミド5.64gを得た。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm; 3.07 (1H, t,  $J=2.4\text{Hz}$ ), 4.12-4.14 (2H, m), 7.45-7.50 (1H, m), 7.58-7.63 (1H, m), 7.80-7.87 (2H, m), 8.05-8.08 (1H, m), 8.34 (1H, s).

次に、N1-[4-クロロ-6-(2-プロピニルアミノ)-5-ピリミジニル]-3-フルオロベンズアミド5.64gとオキシ塩化リン56mLの懸濁液を120℃で7時間攪拌した。反応溶液からオキシ塩化リンを減圧留去した後、残さを氷水に加えた。この混合物を炭酸水素ナトリウムで中和し、得られた混合物を酢酸エチルで抽出した。水層をセライト濾過後、再び濾液を酢酸エチルで抽出し、全有機層を硫酸マグネシウムで乾燥した。残さをシリカゲルショートクロマトで精製して、得られた結晶をジエチルエーテルで洗浄濾取して薄茶色結晶6-クロロ-8-(3-フルオロフェニル)-9-(2-プロピニル)-9H-プリン (2.08g, 35%)を得た。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm; 3.56 (1H, t,  $J=2.6\text{Hz}$ ), 3.40 (2H, d,  $J=2.4\text{Hz}$ ), 7.53-7.58 (1H, m), 7.71-7.76 (1H, m), 7.82-7.87 (1H, m), 8.89 (1H, s).

MS  $m/e$  (ESI): 287 ( $\text{MH}^+$ ).

常法により塩酸塩化して9-(2-ブチニル)-8-(3-フルオロフェニル)-9H-6プリン

ミン塩酸塩を得た。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm; 1.75 (3H, br s), 5.05 (2H, d,  $J=2.0\text{Hz}$ ), 7.41-7.50 (1H, m), 7.65-7.91 (5H, m), 8.29 (1H, s).

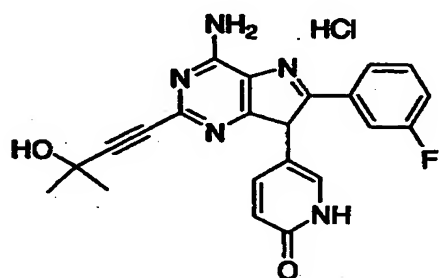
MS  $m/e$  (ESI): 282( $\text{MH}^+$ ).

#### 実施例 1 9

5-[6-アミノ-8-(3-フルオロフェニル)-2-(3-ヒドロキシ-3-メチル-1-ブチニル)-9H-9-プリニル]-1,2-ジヒドロ-2-ピリジノン塩酸塩

【0 1 1 8】

【化 2 8】



【0 1 1 9】

#### 1) 2-(アリルオキシ)-5-ニトロピリジン

アリルアルコール(8.6 g, 148 mmol) のN,N-ジメチルホルムアミド(100 mL)溶液に氷冷、窒素雰囲気下、60-70% 水素化ナトリウム(3.0 g, 75.0 mmol)を加え、攪拌した。発泡が無くなったことを確認した後、2-ブロモ-5-ニトロピリジン(10.3 g, 50.7 mmol)を加え、そのまま20分間攪拌した。反応液を飽和塩化アンモニウム水溶液にて希釈した後、酢酸エチル(x1)にて抽出した。有機層を飽和塩化アンモニウム水溶液(x3)にて洗浄した後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥、濃縮し、標記化合物24の粗生成物(9.9 g, quant.)を黒褐色固体として得た。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm; 4.96 (2H, dt,  $J = 1.6, 5.6\text{ Hz}$ ), 5.29 (1H, dq,  $J = 1.6, 10.4\text{ Hz}$ ), 5.41 (1H, dq,  $J = 1.6, 17.2\text{ Hz}$ ), 6.03-6.14 (1H, m), 7.08 (1H, d,  $J = 9.2\text{ Hz}$ ), 8.50 (1H, dd,  $J = 2.8, 9.2\text{ Hz}$ ), 9.08 (1H, d,  $J = 2.8\text{ Hz}$ ).

#### 2) 6-(アリルオキシ)-3-ピリジナミン

1) の化合物の粗生成物(9.9 g, 50.7 mmol) のエタノール(200 mL)-水(100 mL)-酢酸(10 mL)懸濁液に亜鉛粉末(20 g, 306 mmol)を少量ずつ加え、30分間攪拌した。不溶物を濾去した後、濾液を酢酸エチルおよび飽和塩化アンモニウム水溶液にて希釈した。有機層を飽和塩化アンモニウム水溶液(x1)、1N水酸化ナトリウム水溶液(x1)および飽和塩化アンモニウム水溶液(x1)にて洗浄した後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥、濃縮し、標記化合物25の粗生成物(6.7 g, 88%)を黒褐色液体として得た。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm; 4.64 (2H, dt,  $J$  = 1.6, 5.2 Hz), 4.75 (2H, br s), 5.18 (1H, dq,  $J$  = 1.6, 10.4 Hz), 5.32 (1H, dq,  $J$  = 1.6, 17.2 Hz), 5.97-6.08 (1H, m), 6.57 (1H, d,  $J$  = 8.8 Hz), 7.01 (1H, dd,  $J$  = 2.8, 8.8 Hz), 7.48 (1H, d,  $J$  = 2.8 Hz).

3) 5-[6-アミノ-8-(3-フルオロフェニル)-2-(3-ヒドロキシ-3-メチル-1-ブチニル)-9H-9-プリニル]-1,2-ジヒドロ-2-ピリジノン塩酸塩

化合物(90 mg, 0.202 mmol) のエタノール(10 mL)-水(2 mL)溶液に10%含水パラジウム-カーボン(10 mg)およびp-トルエンスルホン酸一水和物(12 mg, 0.063 mmol)を加えた後、加熱還流した。30分後、p-トルエンスルホン酸一水和物(110 mg, 0.578 mmol)、さらに1.5時間後、10%含水パラジウム-カーボン(10 mg)およびp-トルエンスルホン酸一水和物(100 mg, 0.526 mmol)を追加し、さらに3日間加熱還流した。パラジウム-カーボンを濾去した後、濾液を酢酸エチルにて希釈し、飽和塩化アンモニウム水溶液(x1)にて洗浄した。1 N水酸化ナトリウム水溶液(x1)にて抽出した後、水層を5 N塩酸にて中和した。水層を酢酸エチル(x1)にて抽出した後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥、濃縮した。残さをメタノール-5N塩酸(3 drops)に溶解し、濃縮した。残さをメタノール-酢酸エチル-ジエチルエーテルにて結晶化した後、固形物を濾取、ジエチルエーテルにて洗浄し、標記化合物27(18 mg, 20%)を淡黄色固体として得た。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm; 1.45 (6H, s), 6.46 (1H, d,  $J$  = 9.6 Hz), 7.31-7.38 (1H, m), 7.40-7.47 (2H, m), 7.47-7.56 (2H, m), 7.73 (1H, d,  $J$  = 2.8 Hz).

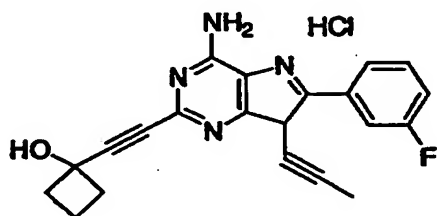
MS  $m/e$  (ESI): 405 ( $\text{MH}^+$ ).

実施例 20

1-{2-[9-アリル-6-アミノ-8-(3-フルオロフェニル)-9H-2-プリニル]-1-エチニル}  
-1-シクロブタノール塩酸塩

【0120】

【化29】



【0121】

1) 1-{2-[9-アリル-6-クロロ-8-(3-フルオロフェニル)-9H-2-プリニル]-1-エチニル}  
-1-シクロブタノール

9-アリル-6-クロロ-8-(3-フルオロフェニル)-2-ヨード-9H-プリン (50.0 g, 120.6 mmol)、ヨウ化銅(I) (1.1 g, 22 mmol)、ジクロロビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II) (4.2g, 22 mmol)および1-(1-エチニル)-1-シクロブタノール (12.7 g, 132 mmol)のテトラヒドロフラン(500 mL)懸濁液に窒素雰囲気下、室温にてトリエチルアミン(25.2 mL, 343 mmol)を滴下し、2時間攪拌した。反応液を飽和塩化アンモニウム水溶液および酢酸エチルにて希釈した。有機層を飽和塩化アンモニウム水溶液(x1)、飽和食塩水(x1)にて洗浄した後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥、濃縮した。残さをジエチルエーテルにて懸濁し、固形物を濾取、ジエチルエーテルにて洗浄し、標記化合物2 (45.0 g, 98 %)を淡褐色固体として得た。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 1.85-2.00 (2H, m), 2.32-2.42 (2H, m), 2.62-2.70 (2H, m), 5.00 (1H, d,  $J = 15.0$  Hz), 4.95-5.05 (2H, m), 5.32 (1H, d,  $J = 10.4$  Hz), 6.00-6.10 (2H, m), 7.24-7.35 (1H, m), 7.50-7.65 (3H, m)

2) 1-{2-[9-アリル-6-アミノ-8-(3-フルオロフェニル)-9H-2-プリニル]-1-エチニル}

ニル}-1-シクロブタノール塩酸塩

1-{2-[9-アリル-6-クロロ-8-(3-フルオロフェニル)-9H-2-プリニル]-1-エチニル}-1-シクロブタノール(45 g, 116.8 mmol)の1,2-ジメトキシエタン(900 mL)-濃アンモニア水(450 mL)懸濁液をオートクレーブ中に70℃にて、5時間攪拌した。放冷後、反応液を飽和塩化アンモニウム水溶液および酢酸エチルにて希釈した。有機層を飽和塩化アンモニウム水溶液(x1)にて洗浄した後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥、濃縮した。残さをジエチルエーテルにて懸濁し、固形物を濾取、ジエチルエーテルにて洗浄し、標記化合物のフリー体(31.3 g, 98%)を得た。このフリー体をエタノール300 mlにケンダクし、5N塩酸26 mlを加えて溶解し、濃縮した。残さをジエチルエーテルにて洗浄し、乾燥後標記化合物3を30 g得た。収率64%。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm; 1.72-1.83 (2H, m), 2.18-2.24 (2H, m), 2.33-2.40 (2H, m), 4.76 (1H, d,  $J = 17.2$  Hz), 4.86-4.92 (2H, m), 5.14 (1H, d,  $J = 10.4$  Hz), 5.95-6.05 (2H, m), 7.38-7.42 (1H, m), 7.58-7.65 (3H, m)

MS  $m/e$  (ESI): 364.01 ( $\text{MH}^+$ ).

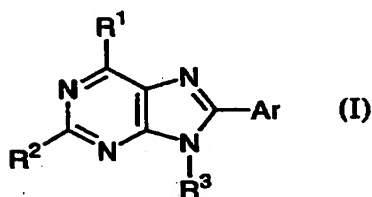
【書類名】 要約書

【要約】

【課題】 アデニシンA2受容体拮抗作用に基づいた新しいタイプの糖尿病および糖尿病性合併症の予防・治療剤を提供する。

【解決手段】 一般式（I）で表されるプリン誘導体またはその薬理的に許容される塩またはそれらの水和物は、アデニシンA2受容体拮抗作用を有し、糖尿病および糖尿病性合併症予防・治療に有効である。

【化1】



（式中、 $R^1$ はアルキル基で置換されていてもよいアミノ基を、 $R^2$ は水素原子、アルキル基、シクロアルキル基、水酸基などで置換されていてもよい、アルキル基、アルケニル基またはアルキニル基を、 $R^3$ は置換基を有していてもよいアルキル基、アルケニル基、アルキニル基、アリール基、ヘテロアリール基、ピリジノン基、ピリミジノン基またはピラジノン基を、Arは置換基を有していてもよい、アリール基またはヘテロアリール基を意味する。）で表される新規なプリン誘導体またはその薬理的に許容される塩あるいはそれらの水和物。

【選択図】 なし

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号 [000000217]

1. 変更年月日 1990年 8月29日  
[変更理由] 新規登録  
住 所 東京都文京区小石川4丁目6番10号  
氏 名 エーザイ株式会社

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**